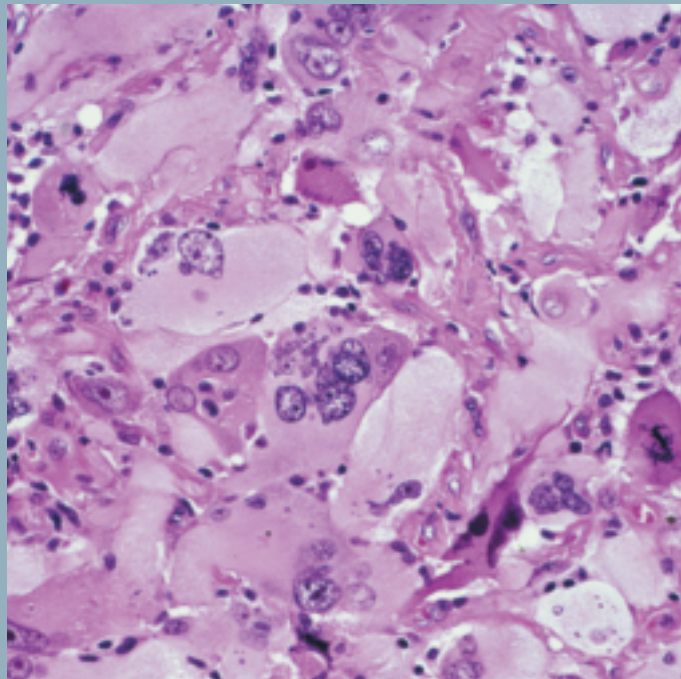


Les cancers humains selon la localisation organique

Des tumeurs malignes peuvent se développer dans n'importe quel organe, à partir de types de cellules toujours activement engagées dans la réplication. La nomenclature fait référence au tissu d'origine : les carcinomes sont dérivés du tissu épithélial, les sarcomes des tissus mous et de l'os, les gliomes du cerveau, les leucémies et les lymphomes des tissus hématopoïétiques et lymphatiques. Les carcinomes sont de loin le type de cancer le plus fréquent. Indépendamment du site affecté, la transformation maligne est un processus en plusieurs étapes impliquant l'accumulation séquentielle d'altérations génétiques. Cependant, les types d'oncogènes ou de gènes suppresseurs impliqués et la séquence d'amplification ou de mutation varient beaucoup selon les différents organes et cellules cibles. La susceptibilité aux facteurs cancérogènes peut dépendre de la capacité à métaboliser les cancérogènes chimiques, à réparer efficacement les lésions de l'ADN ou à entretenir des infections chroniques. On observe aussi des variations importantes en matière de réponse au traitement et d'issue clinique globale.



LE CANCER DU POUMON

RESUME

- > Le cancer du poumon est la tumeur la plus répandue dans le monde avec 900 000 nouveaux cas chaque année chez l'homme et 330 000 chez la femme. Il constitue la première cause de décès par cancer.
- > Chez l'homme, plus de 80% des cas de cancer du poumon sont causés par le tabagisme ; chez la femme, le risque attribuable est moindre (environ 70 % en Europe du Nord, 45 % pour l'ensemble du globe).
- > Certaines expositions professionnelles et la pollution de l'air (y compris la fumée de tabac dans l'environnement) apportent une contribution mineure à l'incidence de ce cancer.
- > Aucune procédure de dépistage n'a été mise en place dans la population.
- > Aucun traitement efficace n'existe; le taux de survie à cinq ans des patients atteints de cancer du poumon est inférieur à 15 %.

Définition

Les cancers du poumon sont presque exclusivement des carcinomes, ces tumeurs se formant à partir de l'épithélium de la trachée, des bronches ou des poumons. Il en existe plusieurs types histologiques, les plus courants étant le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome et le carcinome à petites cellules (en grain d'avoine).

Epidémiologie

Le cancer du poumon est la maladie maligne la plus courante dans le monde et la principale cause de décès par cancer, en particulier chez l'homme. Jusqu'au début du 20^e siècle, il s'agissait d'une maladie rare. Depuis, l'incidence du cancer du poumon a augmenté rapidement et on compte aujourd'hui d'après les estimations 901 746 nouveaux cas chaque année chez l'homme et 337 115 nouveaux cas chez la femme [1].

Les taux d'incidence les plus élevés (plus de 100 cas pour 100 000 habitants) sont enregistrés chez les Afro-américains de la Nouvelle-Orléans, Etats-Unis, et chez les

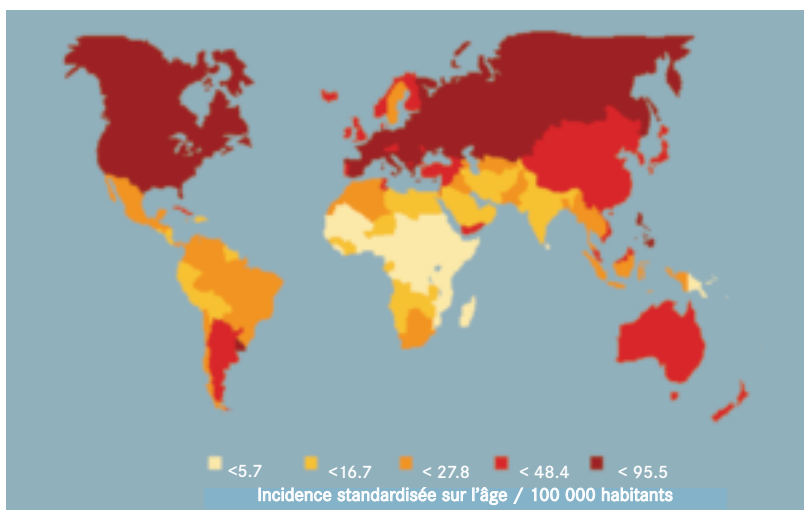


Fig. 5.1 Incidence mondiale du cancer du poumon chez l'homme. C'est en Europe que l'incidence est la plus forte, en particulier en Europe de l'Est, ainsi qu'en Amérique du Nord et en Australie

Maoris de Nouvelle-Zélande ; ils sont suivis par les taux d'incidence enregistrés au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Les taux d'incidence les plus faibles sont enregistrés en Afrique et dans le Sud de l'Asie [2] (Fig. 5.1). Les taux d'incidence chez la femme sont élevés aux Etats-Unis, au Canada, au Danemark et au Royaume-Uni mais ils sont plus faibles en France, au Japon et en Espagne, pays dans lesquels la prévalence du tabagisme chez la femme n'a augmenté que récemment. Les taux les plus faibles (moins de 3 cas pour 100 000 habitants) sont enregistrés en Afrique et en Inde. Dans la plupart des pays, l'incidence du cancer du poumon augmente dans les classes socio-économiques les plus basses ; ce phénomène s'explique dans une large mesure par les variations de la prévalence du tabagisme. Après avoir augmenté de manière spectaculaire depuis début du siècle, la mortalité par cancer du poumon chez l'homme est actuellement en diminution dans plusieurs pays, notamment aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Finlande (Fig. 5.4).

Etiologie

Les schémas géographiques et chronologiques de l'incidence du cancer du poumon sont en très grande partie déter-

minés par la consommation de tabac. L'association qui existe entre le cancer du poumon et le tabagisme est probablement la relation la plus intensément étudiée en épidémiologie. Le tabagisme est responsable du cancer du poumon. Une augmentation de la consommation de tabac est suivie parallèlement, quelque vingt années plus tard, par une augmentation de l'incidence du cancer du poumon, de même qu'une diminution de la consommation (par exemple une grande proportion de fumeurs arrêtant de fumer) est suivie d'une diminution de cette incidence. Chez l'homme comme chez la femme, l'incidence de cancer du poumon est faible avant l'âge de 40 ans, puis augmente jusqu'à l'âge de 70 ans. La situation en Chine semble différente, étant donné les taux relativement élevés de cancer du poumon (en particulier d'adénocarcinome) enregistrés chez les femmes chinoises, malgré une faible prévalence du tabagisme.

L'association entre cancer du poumon et tabagisme a été démontrée dans les années 1950. Elle est reconnue par les autorités sanitaires et de réglementation depuis le milieu des années 1960. Le risque de cancer du poumon chez les fumeurs par rapport à ce même risque

chez les non-fumeurs est de l'ordre de 8 à 15 fois plus élevé chez l'homme et de 2 à 10 fois plus élevé chez la femme. Ce risque global reflète la contribution des différents aspects de la consommation de tabac : âge au début, consommation moyenne, durée du tabagisme, temps écoulé depuis l'arrêt du tabagisme, type de produit du tabac consommé et type d'inhalation, la durée du tabagisme constituant le facteur dominant. En effet, alors que les risques de cancer du poumon augmentent rapidement parallèlement à l'augmentation du nombre de cigarettes fumées chaque jour, les tendances rapportées en relation avec la durée du tabagisme sont encore plus marquées. Ces observations sont globalement concordantes pour les hommes provenant d'origines diverses, y compris des Etats-Unis, du Royaume-Uni et de Chine. Dans les populations fumant beaucoup et depuis longtemps, la proportion de cas de cancer du poumon attribuables au tabagisme est de l'ordre de 90 % [3].

Par rapport aux fumeurs qui continuent de fumer, le risque supplémentaire diminue rapidement chez les anciens fumeurs, environ cinq ans après qu'ils aient arrêté de fumer, bien qu'un petit risque supplémentaire persiste même longtemps après. Le risque de cancer du poumon est légèrement inférieur chez les fumeurs consommant des cigarettes à faible teneur en goudron et à faible teneur en nicotine par rapport aux autres fumeurs, bien que les premiers tendent à compenser la moindre

teneur en nicotine en inhalant plus profondément la fumée ou en consommant plus de cigarettes. Une réduction relative du risque a aussi été observée chez les fumeurs consommant depuis longtemps des cigarettes à filtre par rapport aux fumeurs consommant des cigarettes sans filtre. Les consommateurs de cigarettes brunes (séchées à l'air) ont un risque deux à trois fois supérieur de cancer du poumon par rapport aux fumeurs de cigarettes blondes (séchées à l'air chaud). Une relation de cause à effet a aussi été démontrée pour les consommateurs de cigares, cigarrillos et les utilisateurs de pipes, bidis et pipes à eau.

Une association entre l'exposition passive à la fumée et le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs a été démontrée dans plusieurs études cas-témoins et dans plusieurs études de cohortes (Fig. 5.9). D'une manière générale, ces études portent sur l'exposition environnementale au tabac à domicile sur le lieu de travail ou dans les deux endroits à la fois. Dans de nombreux cas, l'augmentation du risque enregistrée est à la limite de la signification statistique, et parfois elle y est inférieure. Cependant, une relation de cause à effet a été reconnue, fondée sur des résultats concordants et en tenant compte de la plausibilité biologique (à savoir l'activité cancérigène établie de la fumée de tabac). L'amplitude du risque est de l'ordre de 15 à 20 % [4]. Des expositions professionnelles sont



Fig. 5.2 L'incidence du cancer du poumon provoqué par le tabagisme chez la femme connaît une augmentation alarmante dans de nombreux pays.



Fig. 5.3 Le tabagisme est la principale cause du cancer du poumon. Campagne "Chaque cigarette vous est nocive", Australie.

associées à un risque accru de cancer du poumon plus qu'à tout autre type de tumeur (*Les expositions professionnelles*, p. 33). Pour de nombreuses expositions sur le lieu de travail associées à un risque

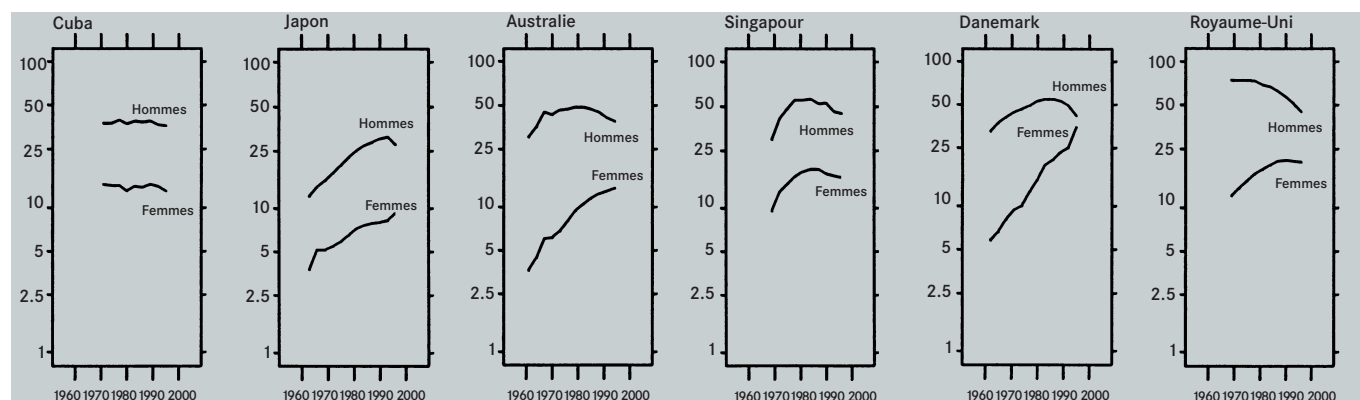


Fig. 5.4 Tendances de la mortalité lié au cancer du poumon chez l'homme et chez la femme. Les pays dans lesquels le tabagisme s'est établi en premier sont aussi les premiers à présenter une diminution de la mortalité après réduction de la prévalence du tabagisme.

D.M. Parkin *et al.* (2001) *Eur J Cancer* 37 Suppl. 8: S4 - 66.

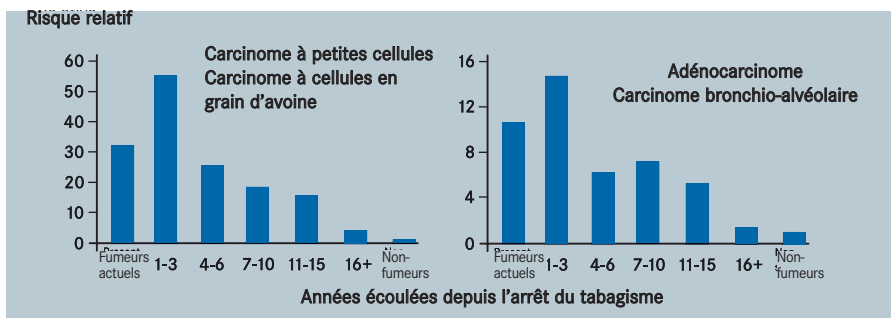


Fig. 5.5 Le risque relatif de cancer du poumon est nettement inférieur cinq ans après l'arrêt du tabagisme et il continue à diminuer dans le temps (par rapport aux personnes continuant à fumer).

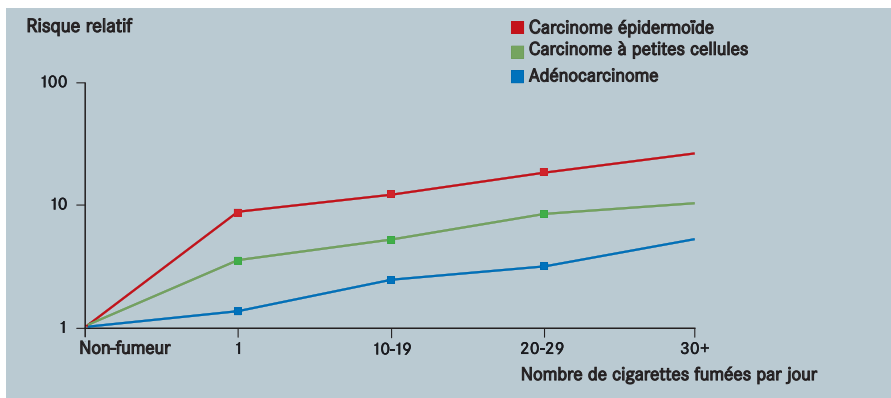


Fig. 5.6 Risque relatif des principaux types histologiques de cancer en fonction de la consommation moyenne de cigarettes.

élevé de cancer du poumon, le ou les agents spécifiques responsables de l'augmentation du risque ont été identifiés. Le risque de cancer du poumon et de mésothéliome (tumeur maligne de la plèvre) est accru dans diverses professions impliquant une exposition à divers types d'amiante. Une caractéristique du cancer du poumon lié à l'amiante est sa relation de synergie avec le tabagisme : le risque est multiplié pour les personnes qui fument et qui sont aussi exposées à l'amiante. Ce phénomène a été enregistré en relation avec d'autres cancers du poumon professionnels. Les survivants d'attaques atomiques et les patients traités par radiothérapie présentent eux aussi un risque accru de cancer du poumon. Bien que l'ampleur du risque accru soit modérée (risque relatif 1,5 à 2 pour une exposition cumulée dépassant 100 rads), le nombre de cas supplémentaires de cancer du poumon dépasse de beaucoup celui d'autres néoplasies. Il a été observé que les

mineurs travaillant sous terre et exposés au radon radioactif et à ses produits de désintégration présentent un risque accru de cancer du poumon [5, 6]. L'exposition au radon à l'intérieur des habitations est associée à une augmentation marginale du risque de cancer du poumon.

Les indications montrant que les taux de cancer du poumon sont plus élevés dans les villes que dans les zones rurales sont nombreuses [7]. La pollution atmosphérique urbaine est un facteur de risque de cancer du poumon et le risque supplémentaire pourrait être de l'ordre de 50 % (*La pollution environnementale*, p. 39). Deux sources notables de pollution à l'intérieur des habitations sont l'utilisation de chauffage au charbon sans système d'évacuation adapté (par exemple *kang* dans le Nord-Est de la Chine) et la cuisson à température élevée avec des huiles végétales non raffinées, comme l'huile de colza (couramment utilisée dans plusieurs

régions de la Chine). Les niveaux de benzo[a]pyrène rapportés à l'intérieur des habitations dans ces circonstances sont très élevés [8]. La pollution de l'air intérieur est une cause majeure de cancer du poumon chez les femmes chinoises dont les taux de cancer du poumon sont très élevés malgré une faible prévalence du tabagisme.

On dispose d'indications convaincantes qu'une alimentation riche en légumes et en fruits a un effet protecteur contre le cancer du poumon [9]. Les sujets qui en consomment le plus ont un risque de cancer du poumon environ 50 % inférieur à celui des sujets qui en consomment le moins.

Détection

L'étude cytologique de crachats et la radiologie [radiographie du thorax et tomodensitométrie (TDM)] sont les seules méthodes non invasives de détection du cancer du poumon à un stade précoce. La sensibilité est variable en fonction du type histologique (elle est plus élevée pour les carcinomes à petites cellules et pour les carcinomes épidermoïdes), de la taille et de l'emplacement de la tumeur [10]. L'étude cytologique de crachats peut être adaptée à certains groupes ou individus clairement définis comme présentant un risque de cancer du poumon. Il n'existe cependant actuellement aucune procédure praticable et efficace pour permettre le dépistage du cancer du poumon dans la population.

Les signes et les symptômes du cancer du poumon dépendent de l'emplacement de la tumeur, de son étendue et des effets de la croissance métastatique. Pour de nombreux patients, le diagnostic est fondé sur une lésion asymptomatique découverte incidemment sur une radiographie. Les symptômes indiquant une tumeur primitive incluent une fatigue, une diminution de l'activité, une toux persistante, une respiration difficile, une douleur thoracique, une diminution de l'appétit et une perte de poids. L'enrouement, résultat d'une lésion récurrente du nerf laryngé, peut être provoqué par des lésions situées à gauche, et le syndrome de la veine cave supérieure par des lésions situées à droite. Une respiration sifflante et un stri-

dor peuvent aussi apparaître aux stades avancés. La croissance continue de la tumeur peut entraîner un poumon collabé, une pneumonie et la formation d'abcès. Chez certains patients atteints de cancer du poumon, ce sont les dépôts métastatiques qui sont la cause des premiers symptômes; la majorité des cas de cancer du poumon sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie localement ou présentent déjà des métastases à distance ; les sites de métastase courants sont les ganglions lymphatiques médiastinaux et sus-claviculaires, le foie, les glandes surrénales, le cerveau, les poumons, la plèvre et le péricarde. Plus rarement, le diagnostic peut être fondé sur un syndrome paranéoplasique (signes et symptômes non produits par l'effet direct d'une tumeur ou de sa métastase), comme le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique dans le cas des cancers du poumon à petites cellules. Les procédures de diagnostic sont la radiographie du thorax, la bronchoscopie et l'analyse de crachats, ainsi que la TDM et la résonance magnétique nucléaire. La TDM est utilisée pour la détection de métastases dans le foie et dans les glandes surrénales. Le diagnostic par examen clinique et par imagerie est habituellement confirmé par l'examen histologique de biopsies réalisées sous endoscopie par fibre optique ou prélèvement opératoire. La technique de ponction

et aspiration percutanées à l'aiguille fine peut être utilisée pour le diagnostic de tumeurs péri-phériques ou lorsque les résultats de la bronchoscopie ne sont pas concluants. L'utilisation complémentaire de la TDM spirale pour le dépistage pourrait améliorer la solidité de la détection précoce du cancer du poumon de tout type de cellule [11]. Cependant, de nombreux cas de cancer du poumon, en particulier tardivement dans la vie et dans les pays pauvres, sont diagnostiqués uniquement sur la base des signes cliniques et la radiologiques.

Pathologie et génétique

Les principaux types histologiques de cancer du poumon sont le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome, le carcinome à grandes cellules et le carcinome à petites cellules. Les trois premiers sont aussi désignés par le terme de carcinomes du poumon "non à petites cellules". En Amérique du Nord et en Europe, au cours de ces 20 dernières années, la proportion de carcinomes épidermoïdes, auparavant le type de carcinome dominant, a diminué, alors que le nombre de cas d'adénocarcinome a augmenté chez les deux sexes. Le carcinome épidermoïde provient le plus souvent des bronches proximales et est associé à une métaplasie épidermoïde. Ce type de tumeur est très fortement associé au tabagisme et constitue le type le plus

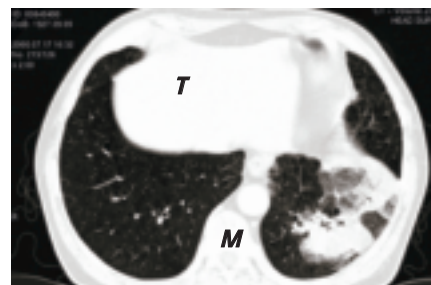


Fig. 5.7 Tumeur pulmonaire observée en tomographie axiale. T = tumeur, M = médiastin.

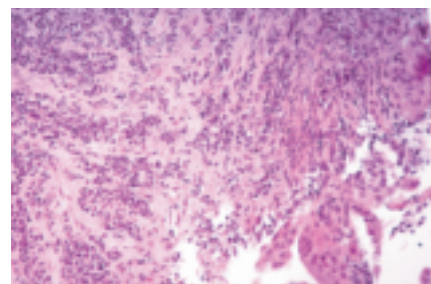


Fig. 5.8 Biopsie d'un carcinome pulmonaire à petites cellules, présentant une prolifération monomorphe de petites cellules cancéreuses dotées de noyaux denses et d'un cytoplasme mal défini, envahissant les régions profondes de la paroi bronchique.

courant de cancer dans de nombreuses populations. Il a tendance à progresser lentement, trois à quatre ans étant nécessaires pour l'évolution d'une lésion *in situ* à une tumeur cliniquement apparente. L'adénocarcinome est moins fortement associé au tabagisme. Cette tumeur, souvent d'origine périphérique, peut se présenter sous forme d'un nodule périphérique solitaire, d'une atteinte multifocale ou d'une forme pneumonique de progression rapide, s'étendant de lobe en lobe. Ces tumeurs forment des glandes et produisent de la mucine. La formation précoce de métastases est courante, en particulier dans le cerveau, la plèvre et les glandes surrénales. Le carcinome à grandes cellules apparaît souvent dans les bronches distales et il est généralement indifférencié. Le carcinome à petites cellules débute fréquemment à l'emplacement endobronchique central et il est souvent agressif et invasif ; des métastases sont souvent présentes dès le diagnostic. Bien que l'histogénèse et les lésions

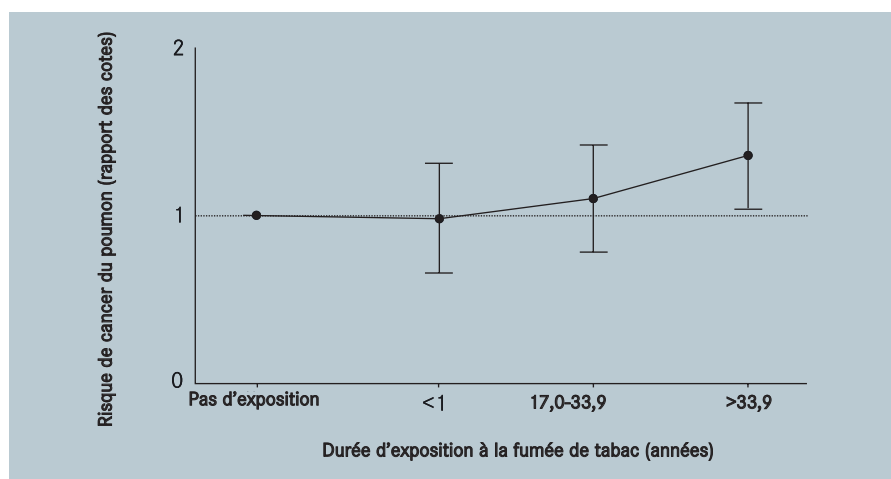


Fig. 5.9 Risque relatif de cancer du poumon (odds ratio) chez les non-fumeurs par exposition cumulée à la fumée de tabac ambiante à cause du conjoint et sur le lieu de travail. Analyse groupée des données de deux études réalisées aux Etats-Unis et en Europe.

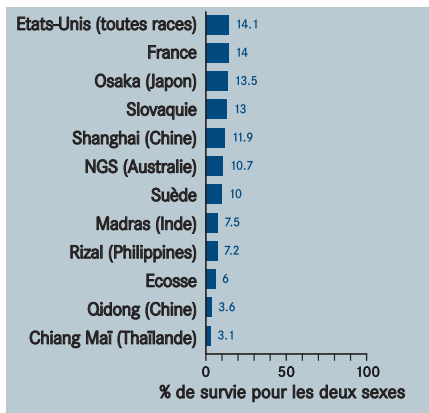


Fig. 5.10 Taux de survie relative à cinq ans des patients après diagnostic d'un cancer du poumon.

précurseurs supposées du cancer du poumon soient en grande partie inconnues pour les différents types histologiques, la présence de lésions supposées précurseur (dyplasie, métaplasie et carcinome *in situ*) est couramment rapportée dans les échantillons de résection et/ou cytologiques pour les carcinomes épidermoïdes [12].

Un antécédent familial positif de cancer du poumon a été identifié comme un facteur de risque. Un risque accru de cancer du poumon a été associé à certains polymorphismes des gènes du cytochrome P450 et à des déficiences de la capacité de réparation de l'ADN [13]. Les modifications génétiques associées à l'évolution de lésions précancéreuses en tumeurs cancéreuses ont été identifiées [14] (Tableau 5.1). Les mutations du gène *p53* sont fréquentes dans le cancer du poumon, bien que les adénocarcinomes présentent une prévalence plus faible de mutations de ce gène que d'autres types histologiques. Parmi les cas de cancer du poumon, la proportion de mutations de *p53* augmente avec la durée et l'intensité du tabagisme. Une large distribution et divers types de mutations *p53* ont été observés après différentes expositions environnementales ; leur analyse est susceptible d'élucider les différents mécanismes impliqués dans la cancérogenèse pulmonaire [15].

Des mutations ponctuelles activatrices de l'oncogène *KRAS* (principalement au niveau du codon 12) sont présentes dans 15 à 60% des cas d'adénocarcinome. Cette altération, plus prévalente dans les tumeurs de patients fumeurs que dans les tumeurs de

patients non fumeurs, peut survenir de façon relativement précoce dans la cancérogenèse pulmonaire. Une perte fréquente d'hétérozygotie et des résultats de transcription aberrants du gène *FHIT* (Fragile Histidine Triad), situé sur le chromosome 3p14.2, sont observés dans des lésions précancéreuses et néoplasiques et un lien a été établi entre ces modifications et le tabagisme ou l'exposition à l'amiante. Des délétions homozygotes et l'inactivation transcriptionnelle, due à une méthylation sur le chromosome 9p dans le locus de l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante *p16^{INK4A}*, ont été observées dans environ 40% des cas de cancer du poumon. D'autres oncogènes sont aussi impliqués dans la cancérogenèse pulmonaire : en particulier *ERBB1* et *ERBB2* ; *C-MYC*, *N-MYC* et *L-MYC* et *BCL2* [16]. Aucune corrélation claire n'a été établie à ce jour entre des modifications génétiques particulières et le type histologique de la tumeur.

Traitement

La détermination des stades de cancer du poumon se repose sur la présence de métastases à distance et sur l'état du thorax et du médiastin (tissus et organes qui séparent les poumons), conformément au système TNM universellement utilisé (voir encadré : *Classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126). Bien que les protocoles de traitement puissent être affinés et

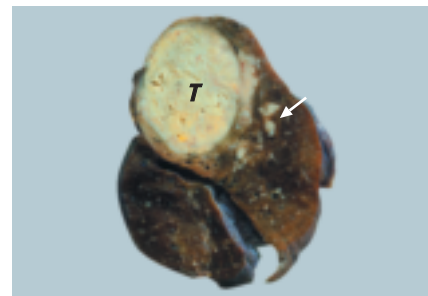


Fig. 5.11 Cancer du poumon provoqué par le tabagisme. Echantillon d'autopsie d'un cancer à grandes cellules du poumon gauche (T) avec métastases proches (flèche).

améliorés, les perspectives pour les patients atteints de cancer du poumon sont mauvaises par rapport à de nombreux autres cancers. Les principaux facteurs de pronostic sont le stade de la tumeur et l'indice fonctionnel ; d'autres facteurs importants comprennent l'ampleur de la perte de poids, le sexe (les hommes ont un pronostic moins bon que les femmes), la concentration sérique de lactate déshydrogénase et la détection de métastases osseuses et hépatiques.

Les carcinomes non à petites cellules sont regroupés en raison de la similarité de la réponse des différents sous-types au traitement. Les tumeurs à un stade précoce sont traitées par résection chirurgicale, si possible, les patients refusant l'opération ou

Gène	Locus	Altération	Fréquence (% des tumeurs)		
			Carcinome à petites cellules	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde
<i>p53</i>	17p13	Délétion, mutation (G:C>T:A), (surexpression)	70-90	30	50
<i>KRAS</i>	12p21	Mutation (GGT>TGT)	<1	15-60	8-9
<i>CDKN2A/p16^{INK4}</i>	9p21	Délétion, mutation, hyperméthylation	<1	27-59	33-40
LOH 3p	3p	Délétion (perte d'hétérozygotie)	100	50-85	
<i>FHIT</i>	3p14.2	Délétion (perte de l'hétérozygotie), dérégulation de la transcription	76	40-76	

Tableau 5.1 Altérations génétiques dans les tumeurs pulmonaires

inopérables pour des raisons médicales étant traités par radiothérapie. A un stade plus avancé, la maladie peut être traitée en associant la chirurgie et de la radiothérapie. La radiothérapie peut être efficace pour pallier l'obstruction de la veine cave supérieure, l'hémoptysie (expectoration de sang), la douleur, la dyspnée (essoufflement), les métastases cérébrales et l'atélectasie (poumon collabé partiel ou complet) [17]. L'introduction d'associations médicamenteuses contenant du cisplatine améliore le taux de réponse au traitement, avec une toxicité concomitante modérée à importante. L'association de la chimiothérapie (utilisant le cisplatine et l'étoposide ou la mitomycine, la vinblastine et le cisplatine) et de la radiothérapie semble aussi apporter un bénéfice en terme de survie pour les patients au stade III. Plus récemment, le paclitaxel s'est montré très actif en monothérapie. D'autres médicaments, crédités de taux de réponse d'au moins 15 %, incluent la gemcitabine, le docétaxel et la vinorelbine.

Le pilier du traitement du cancer du poumon à petites cellules est la chimiothérapie, la radiothérapie concomitante étant utilisée précocement pour les patients ayant une atteinte limitée. La chirurgie peut être envisagée dans le cas

d'un patient présentant une petite lésion isolée [17]. Les associations médicamenteuses, en règle générale, donnent de meilleurs résultats que les agents respectifs utilisés seuls ; les associations couramment utilisées comprennent le cisplatine et l'étoposide, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la vincristine et le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'étoposide. Plus récemment, les taxanes paclitaxel et docétaxel et les camptothécines irinotécan et topotécan se sont révélés prometteurs en monothérapie et en association. Malgré de bonnes réponses initiales au traitement, les récurrences sont fréquentes et les taux de survie sont mauvais (survie à deux ans de 20 à 30 % pour un stade limité) bien que le cancer à petites cellules de stade limité ait un taux de guérison d'environ 10 à 15 %. Le traitement permet cependant de lutter contre les symptômes. L'irradiation crânienne prophylactique peut réduire le risque de métastases cérébrales et une méta-analyse a récemment montré qu'elle prolonge la survie lors d'un cancer à petites cellules limité.

Bien que la survie pour les cancers de stade I puisse atteindre environ 65 %, la survie globale pour le cancer du poumon est faible (Fig. 5.10). Dans des séries au sein de la population de pays à haut revenu, la survie rela-

tive à cinq ans dépasse à peine 10 %. Cependant, la survie est meilleure pour les patients ayant moins de 55 ans lors du diagnostic (survie relative à cinq ans de l'ordre de 15 %). Une amélioration très modeste de la survie a été montrée au cours de ces 20 dernières années. Dans les pays en développement, les taux de survie sont comparables à ceux des pays industrialisés.

Au vu de ces faibles taux de survie, la prévention du cancer du poumon est une priorité. Cependant, la mise au point de nouveaux traitements reste importante puisque la plupart des patients décéderont de la progression de la maladie ; en outre, les traitements actuels sont fortement toxiques. Des essais de vaccination contre des antigènes spécifiques de tumeur comme l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et Fuc-GM1 sont en cours [18]. Une autre stratégie en cours d'étude est celle de la vaccination avec des cellules tumorales conçues pour avoir une immunogénicité stimulée en raison de l'expression, par exemple, de la cytokine GM-CSF (facteur de croissance hématopoïétique).

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publication No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARC Press.
3. IARC (1986) *Tobacco Smoking (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38)*, Lyon, IARC Press.
4. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ (1997) The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*, 315: 980-988.
5. Samet JM (1989) Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 81: 745-757.
6. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E (1994) Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. In: Public Health Service, National Institute of Health eds, *NIH Publication No. 94-3644*, Washington D.C., US Department of Health and Human Services.
7. Speizer FE, Samet JM (1994) Air pollution and lung cancer. In: Samet JM ed., *Epidemiology of Lung Cancer (Lung Biology in Health and Disease, Vol. 74)*, New York, Marcel Dekker, 131-150.
8. Smith KR, Liu Y (1994) Indoor air pollution in developing countries. In: Samet JM ed., *Epidemiology of Lung Cancer (Lung Biology in Health and Disease, Vol. 74)*, New York, Marcel Dekker, 151-184.
9. World Cancer Research Fund (1997) Lung. In: WCRF/AICR ed., *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, Washington, DC, World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research, 130-147.
10. Lam S, Shibuya H (1999) Early diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med*, 20: 53-61.
11. Mulshine JL, Henschke CI (2000) Prospects for lung-cancer screening. *Lancet*, 355: 592-593.
12. Montuenga LM, Mulshine JL (2000) New molecular strategies for early lung cancer detection. *Cancer Invest*, 18: 555-563.
13. Wright GS, Gruidl ME (2000) Early detection and prevention of lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 12: 143-148.
14. Bunn PA, Jr., Soriano A, Johnson G, Heasley L (2000) New therapeutic strategies for lung cancer: biology and molecular biology come of age. *Chest*, 117: 163S-168S.
15. Bennett WP, Hussain SP, Vahakangas KH, Khan MA, Shields PG, Harris CC (1999) Molecular epidemiology of human cancer risk: gene-environment interactions and p53 mutation spectrum in human lung cancer. *J Pathol*, 187: 8-18.
16. Minna JD, Sekido Y, Fong KM, Gazdar AF (1997) Molecular biology of lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg, SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 849-857.
17. Williams C (1998) Lung cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 141-152.
18. Antonia SJ, Sotomayor E (2000) Gene therapy for lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 12: 138-142.

SITE INTERNET

NCI Lung Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/lung/

LE CANCER DU SEIN

RESUME

> Le cancer du sein est l'affection maligne la plus courante chez la femme, avec plus d'un million de cas survenant dans le monde chaque année. Le risque le plus fort s'observe dans les sociétés riches, où les taux d'incidence sont supérieurs à 80 pour 100 000 personnes par an.

> L'épidémie mondiale de cancer du sein est due à plusieurs facteurs étiologiques, parmi lesquels le déroulement de la vie reproductrice (premières règles précoces, grossesse tardive ou absence de grossesse) et le mode de vie occidental (alimentation hautement calorique, manque d'activité physique).

> Dans certaines régions, dont l'Amérique du Nord, l'Europe occidentale et l'Australie, les taux de mortalité par cancer du sein ont commencé à décliner, principalement grâce à l'amélioration de la détection précoce et du traitement (chimiothérapie et tamoxifène). Les taux de survie à cinq ans sont supérieurs à 70 % dans la majorité des pays développés.

> Les essais de dépistage du cancer du sein par la mammographie ont montré que la mortalité peut être réduite de 30 %. Cependant, il n'est pas prouvé que de vastes programmes de dépistage nationaux de la population puissent entraîner une telle réduction.

Définition

Le terme cancer du sein désigne généralement une affection maligne touchant la femme et qui survient à partir des unités ducto-lobulaires terminales du tissu épithélial, qui représentent dans le sein mature 10 % du volume total.

Epidémiologie

Les estimations les plus récentes indiquent que plus de 1 050 000 nouveaux cas de cancer du sein surviennent dans le monde chaque année, avec près de 580 000 cas dans les pays développés, les autres survenant dans les pays en développement [1]. Ainsi, le cancer du sein occupe la première

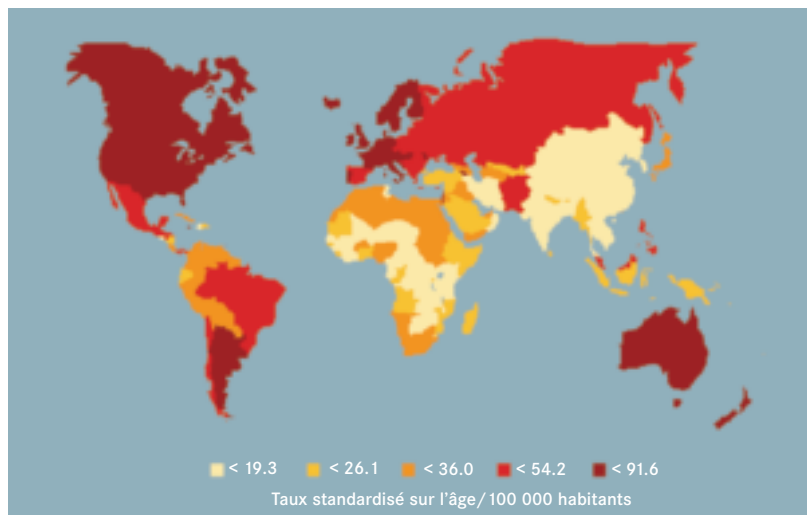


Fig. 5.12 Fardeau mondial du cancer du sein chez la femme ; l'incidence est élevée dans les pays développés comme les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie.

place des cancers touchant la femme dans le monde et son impact frappant ne se fait pas ressentir uniquement dans les sociétés occidentales industrialisées (Fig. 5.12). En 1998, 412 000 décès de femmes ont été attribués à un cancer du sein dans le monde, soit 1,6 % de la totalité des décès. En terme de chiffres absolus, ce sont maintenant les pays en développement qui portent le fardeau le plus important, avec 250 000 décès, contre 160 000 décès pour les pays développés. Cependant, la proportion de décès dus au cancer du sein chez la femme reste plus élevée dans ces derniers pays, avec 2,0 % contre 0,5 % dans les pays en développement. Le cancer du sein est environ 100 fois moins fréquent chez l'homme que chez la femme.

Les Pays-Bas sont un exemple d'incidence élevée de cancer du sein dans les pays développés, le taux d'incidence standardisé sur l'âge s'y élevant à 91,6 nouveaux pas pour 100 000 femme-années ; il existe cependant des sous-populations, comme les femmes blanches en Californie, présentant des taux d'incidence corrigés sur l'âge de 100 ou plus. Globalement, le taux d'incidence pour les États-Unis est estimé à 91,4. Des taux aussi élevés s'observent également en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande, ainsi que dans certaines régions d'Amérique du Sud, notamment en Uruguay et en Argentine. À l'in-

verse, on observe des taux faibles dans les populations africaines et asiatiques. Parmi les registres de cancer au sein de la population (à distinguer des estimations nationales), les 30 registres notant les taux les plus élevés comptent 20 registres d'Amérique du Nord, un registre d'Amérique du Sud (Montevideo), deux registres d'Israël et cinq registres européens.



Fig. 5.13 Le risque de cancer du sein est réduit pour les femmes ayant des enfants tôt et les ayant allaités.

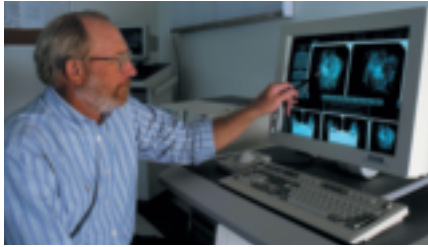


Fig. 5.14 Médecin lisant des images numériques du sein pour préparer une biopsie guidée par ordinateur la moins invasive possible.

Le seul registre africain dans ce groupe ne couvre que les Européennes de Harare. A l'inverse, parmi les registres dans la population notant les 30 taux les plus faibles, cinq sont des registres africains, 18 sont des registres d'Asie et d'Israël, trois d'Amérique du Sud, deux d'Europe de l'Est et deux des Etats-Unis d'Amérique (Amérindiens du Nouveau-Mexique et Coréens de Los Angeles, Californie) [2].

Ces importantes différences géographiques peuvent s'expliquer par la génétique ou par les influences du mode de vie et de l'environnement. Les études portant sur des populations migrantes ont révélé que lorsque les femmes migrent d'une région à faible risque vers une région à risque élevé, les populations migrantes rejoignent les taux du pays hôte au bout de deux ou trois générations, ce qui indique que le mode de vie est le principal élément déterminant les variations géographiques du risque.

'L'incidence cumulée' représente la probabilité de développer une maladie particulière en une vie. Compte tenu des incertitudes du diagnostic du cancer du sein chez la femme âgée et la forte probabilité que la maladie ne soit pas notifiée dans les groupes d'âge les plus élevés, il est en pratique courant de présenter l'incidence cumulée sur la période de vie allant de 0 à 74 ans. Dans le monde, les incidences cumulées pour le cancer du sein varient de 0,76 % chez les femmes de Kangwha, Corée, à 11,9 % chez les femmes blanches non hispaniques de San Francisco, Etats-Unis [2].

Le nombre absolu de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde a augmenté de 572 100 en 1980 à 1 050 346 pour la période la plus récente [3]. La comparaison des taux plutôt que des chiffres absolus exclut toute modification qui pourrait être attribuée à un vieillissement de la population et à des

différences des structures d'âge selon les pays. Même ainsi, la plupart des registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours de ces 20 dernières années (*Dépistage du cancer du sein*, p. 158). Pour la période 1975-1990, les augmentations les plus fortes, supérieures à 1 % et parfois à 5 % par an, sont mises en évidence par des registres qui présentaient auparavant des taux faibles de la maladie, principalement en Asie et en Afrique, ainsi que dans certaines régions d'Europe. A l'inverse, les augmentations les plus faibles, en général inférieures à 0,5 %, sont habituellement observées pour les régions qui enregistraient auparavant des taux élevés, principalement en Amérique du Nord et en Europe. Ces changements sont particulièrement évidents chez les femmes jeunes, c'est-à-dire de moins de 45 ans [2, 4]. Cependant, les taux de mortalité sont en diminution, probablement grâce à l'amélioration du traitement (Fig. 5.19).

Etiologie

Les facteurs de risque du cancer du sein (Fig. 5.18) sont spécifiquement liés à la vie reproductive des femmes. Un risque accru est corrélé à une apparition précoce des règles, à la nulliparité ou à une première naissance à un âge tardif, à une ménopause tardive ainsi qu'à des facteurs hormonaux, qu'ils soient endogènes ou exogènes (par exemple utilisation prolongée de contraceptifs oraux ou traitement hormonal substitutif, *Facteurs génésiques et hormones*, p. 76). Les facteurs de risque génétiques sont discutés plus bas (Pathologie et génétique). D'autres facteurs de risque, potentiellement liés aux hormones, sont l'obésité et l'alimentation, caractérisée par un apport calorique élevé non contrebalancé par une activité physique suffisante, une consommation élevée de graisse animale totale et saturée ainsi qu'une alimentation pauvre en fruits et légumes et riche en viande et en alcool [5, 6]. Le rôle de contaminants, tels les xéno-œstrogènes et certains pesticides, reste controversé. Les rayonnements, en particulier lors du développement des seins, sont responsables du cancer du sein. Les femmes présentant des lésions épithéliales prolifératrices, en particulier avec une hyperplasie canalaire ou lobulaire atyp-

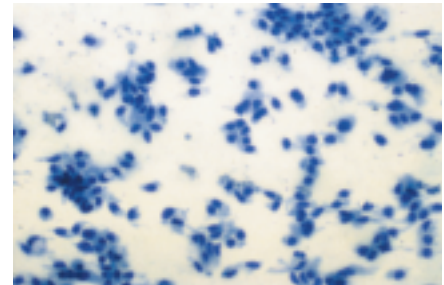


Fig. 5.15 Echantillon de tumeur du sein prélevé par cytoponction à l'aiguille fine.

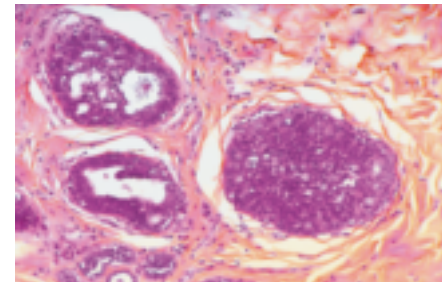


Fig. 5.16 Exemple de carcinome lobulaire *in situ*, comprenant une prolifération maligne bien différenciée sans signes d'invasion.

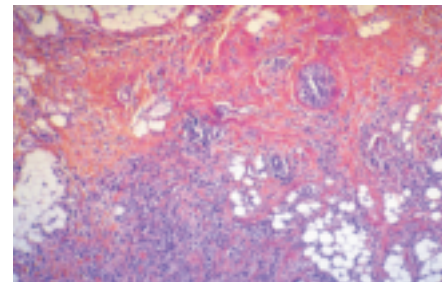


Fig. 5.17 Carcinome canalaire invasif. Il s'agit d'un adénocarcinome faiblement différencié infiltrant le tissu adipeux.

que par rapport l'histologie normale, ont quatre à cinq fois plus de risques de développer un cancer du sein [7].

Détection

Le symptôme le plus courant du cancer du sein est une grosseur non douloureuse ; la maladie peut aussi se manifester par un capiton cutané, une inversion du mamelon, un œdème ou un aspect peau d'orange et un écoulement mammaire coloré de sang. Particulièrement dans les pays où il n'existe pas de dépistage par mammographie, mais aussi pour toutes les femmes en général,

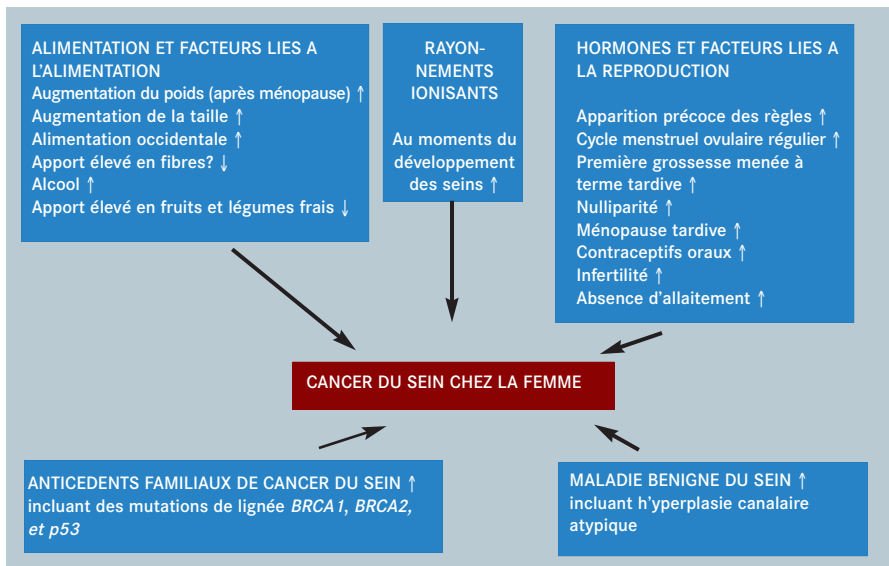


Fig. 5.18 Facteurs de risque et de protection pour le cancer du sein. Facteurs associés à un risque accru (↑) ou diminué (↓) de cancer du sein.(↑)

l'éducation sanitaire doit apprendre à reconnaître les symptômes du cancer du sein. Le diagnostic du cancer du sein se fait actuellement par une évaluation triple des grosseurs apparaissant dans les seins - antécédents cliniques et examen, complétés par une mammographie et/ou une échographie mammaire et par une cytoponction à l'aiguille fine ou par biopsie [8]. Le dépistage peut avoir un impact sur la mortalité. La mammographie est associée à une réduction de la mortalité par cancer du sein pouvant atteindre 30 % dans le contexte d'essais bien menés [9]. Là où il

a été adopté, le dépistage dans la population est généralement fondé sur un examen biennal à partir de l'âge de 50 ans. Pour profiter des avantages du dépistage, un suivi rapide et adapté doit être disponible pour toutes les femmes chez lesquelles on suspecte une affection maligne [10]. Une femme peut être considérée comme ayant un risque potentiellement élevé de cancer du sein lorsque, dans la même branche de sa famille, on compte au moins trois parentes au premier ou au second degré ayant un cancer du sein ou des ovaires, ou deux parentes au premier ou au second degré

ayant un cancer du sein ou des ovaires diagnostiqué à l'âge de 40 ans ou avant, une atteinte bilatérale, un cancer du sein et un cancer des ovaires chez la même parente ou un cancer du sein chez un homme [11]. Les approches actuellement disponibles pour la prise en charge de la femme présentant un risque élevé sont une surveillance étroite (incluant un auto-examen des seins par la patiente et un examen clinique réguliers ainsi qu'une mammographie annuelle), un examen génétique ou une mastectomie prophylactique (procédure qui, cependant, ne garantit pas une prévention complète contre un cancer du sein ultérieur).

Pathologie et génétique

Le carcinome canalaire *in situ* est une prolifération de cellules épithéliales supposées malignes. Il est confiné aux canaux et lobules mammaires. Dans 30 % des cas, il évolue vers un cancer invasif, bien que le mécanisme naturel de cette progression reste incertain. Le taux de détection du carcinome canalaire *in situ* a augmenté de manière significative avec l'introduction de la mammographie et la question d'un "sur-traitement" possible de cette maladie a été posée. Elle peut être subdivisée en deux sous-types, comédocarcinome et non comédocarcinome, en fonction du schéma de croissance ; le comédocarcinome, avec un taux de prolifération plus élevé, est plus agressif et plus souvent accompagné de zones de micro-invasion et de l'expression de marqueurs comme une aneuploïdie, avec sur-expression de p53, c-erbB2 et Bcl-2. Le carcinome lobulaire *in situ* (Fig. 5.16), à la

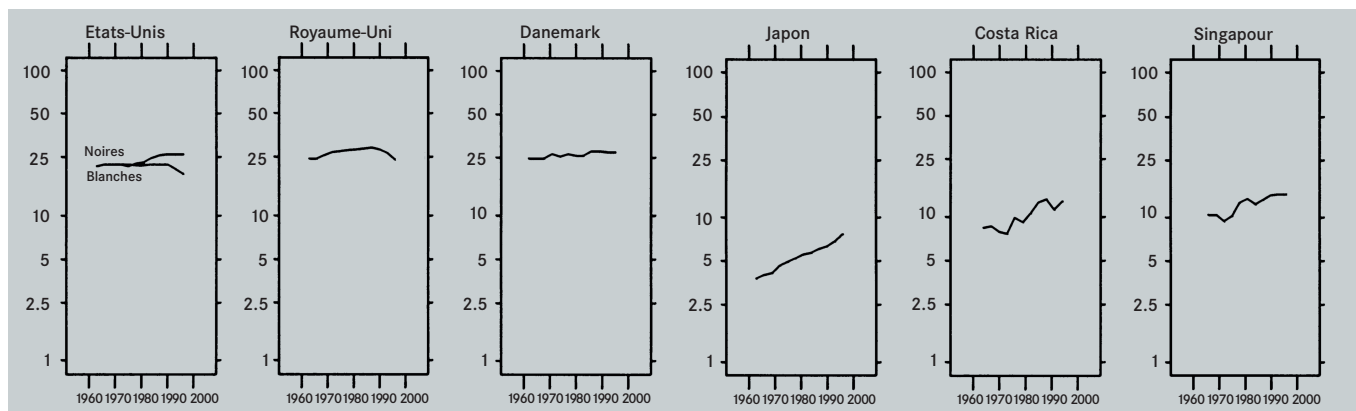


Fig. 5.19. Tendances de la mortalité par cancer du sein. Dans certains pays, comme les États-Unis et le Royaume-Uni, la mortalité diminue ; dans presque tous les pays en développement, la mortalité augmente. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37 Suppl 8: S4-66

Marqueurs pronostiques du cancer du sein

Marqueurs couramment évalués :

Nombre de ganglions lymphatiques axillaires positifs
 Taille de la tumeur
 Stade TNM de la tumeur
 Invasión lymphatique et vasculaire
 Type histologique de la tumeur
 Récepteurs aux hormones stéroïdes (récepteurs œstrogéniques ER- α , ER- β ; récepteur à la progestérone)
 Gènes du récepteur du facteur de croissance (gène du facteur de croissance épidermique, *EGFR*)
 Ploïdie de l'ADN (histogramme ADN)
 Indices de prolifération (fraction de cellules en phase S; index de marquage à la thymidine; index mitotique)

Marqueurs moins couramment évalués :

Indices de prolifération (Ki67, PCNA, cyclines, thymidylate synthétase, MIB1)
 Topoisomérase II
 Histone H3
 Facteurs de croissance transformants (TGF- α , TGF- β)
 Facteur de croissance épidermique (EGF)
 Facteurs de croissance analogues à l'insuline et leurs protéines de liaison (IGF-I, IGF-II)
 Produits d'oncogène (c-erbB2, ras, c-myc, int2)
 Marqueurs d'apoptose (mutations de p53, protéines Bcl-2, caspases, survivine, p21, R6)
 Marqueurs de protéolyse (activation du plasminogène de type urokinase, cathepsine D, métalloprotéases matricielles)
 Marqueurs de l'adhérence cellulaire (intégrines, cadhérines, variants CD-44)
 Marqueurs de l'angiogenèse (marqueurs endothéliaux : facteur VII, CD-31, CD34 ; peptides angiogènes par exemple VEGF)
 Marqueurs de motilité cellulaire (cytokines)
 Hormones stéroïdiennes (œstrogènes, glucocorticoïdes, prolactine, progestatifs)
 Antigènes associés aux tumeurs (antigène carcino-embryonnaire, ACE ; antigène polypeptidique tissulaire, TPA ; GCDP ; protéines type mucine, CA 15.3, MAM-6, MSA, MC)
 pS2
 NM23
 Protéines de choc thermique MDR1

Tableau 5.2 Indicateurs pronostiques du cancer du sein

différence du carcinome canalaire *in situ*, n'est pas facilement détecté ni par examen clinique ni par mammographie ; il est souvent multicentrique et bilatéral et touche plus fréquemment la femme jeune. Il est accompagné d'un risque plus élevé de développement de cancer, mais il ne s'agit pas d'une lésion précurseur. Le carcinome lobulaire *in situ* est caractérisé par une prolifération solide de petites cellules ayant de petits noyaux uniformes, ronds ou ovales, qui ont une croissance lente, sont habituellement positives pour le récepteur de l'œstrogène et ne surexpriment que rarement c-erbB2. Le carcinome canalaire invasif sans type particulier est la lésion maligne la plus fréquente (80%), 20 % des cancers étant lobulaires, tubulaires, médullaires ou d'autres types spécifiques (Fig. 5.17). Les gènes les plus importants identifiés dans

le cadre du cancer du sein familial sont *BRCA1* et *BRCA2* [12]. Des mutations héréditaires de ces gènes entraînent un risque relatif très élevé de cancer du sein et parfois des ovaires chez les femmes porteuses [13], bien que ces cas de cancer du sein représentent moins de 5 % de tous les cas (*Les prédispositions génétiques*, p. 71). D'autres maladies génétiques dont on craint qu'elles jouent un rôle sont l'hétérozygotie du gène de l'ataxie-télangiectasie (voir encadré : *ATM et cancer du sein*, p. 194) et les mutations de la lignée germinale de *p53* (syndrome de Li-Fraumeni) [14]. L'anomalie génétique la plus courante dans le tissu de carcinome mammaire semble être une perte d'hétérogénéité sur plusieurs locus. Cette modification peut déterminer l'influence d'un allèle muté d'un gène suppresseur de tumeur (*Oncogènes et gènes*



Fig. 5.20 Médecin pratiquant une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle. Avec cet équipement chirurgical radioguidé de pointe, la patiente évite une résection complète des ganglions lymphatiques axillaires ainsi que les complications de lymphœdème.

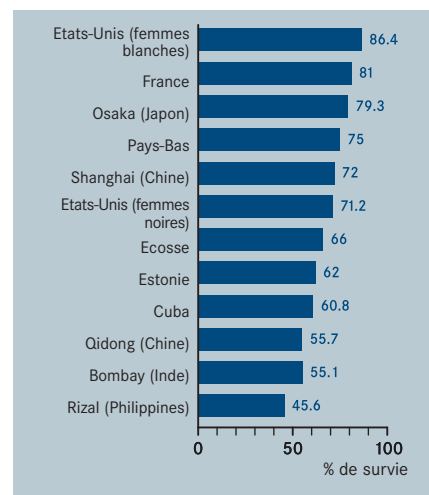


Fig. 5.21 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du sein.

suppresseurs de tumeur, p. 97). La perte d'hétérogénéité sur 13q et 17p peut toucher respectivement les gènes *RB* ou *p53*. Une amplification génétique est également observée, le gène le plus étudié dans ce contexte étant le gène codant pour le récepteur du facteur de croissance c-erbB2. Bien que le récepteur d'œstrogène ne puisse être clairement classifié comme le produit d'un oncogène ou d'un suppresseur de tumeur, l'expression de ce gène participe à la progression du cancer du sein et à la réponse des tumeurs à un traitement hormonal.

ATM ET CANCER DU SEIN

Alors que les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* contribuent au risque de cancer du sein familial, leur contribution au cancer du sein sporadique est relativement mineure. Dans cette dernière catégorie de maladie, des gènes fréquemment modifiés dans la population générale, comme le gène muté dans l'ataxie-télangiectasie, *ATM*, peuvent constituer un facteur de risque important. Les études de familles touchées par l'ataxie-télangiectasie ont initialement révélé que les femmes hétérozygotes pour cette maladie avaient un risque accru de cancer du sein. Lorsqu'on associe cette observation à l'estimation selon laquelle 1 % de la population générale est hétérozygote pour le gène *ATM*, jusqu'à 8 % des patientes atteintes de cancer du sein pourraient être hétérozygotes pour ce gène. Les patientes atteintes d'ataxie-télangiectasie sont extrêmement sensibles aux rayonnements ionisants. Or, une radiosensibilité, traduite par des réactions tissulaires excessives aiguës ou tardives à la radiothérapie ont été notées chez une proportion importante de patientes atteintes de cancer du sein. Ceci semble indiquer que l'hétérozygotie pour l'ataxie-télangiectasie joue un rôle dans cette radiosensibilité et dans le développement du cancer du sein. La perte d'hétérozygotie dans la région du gène *ATM* sur le chromosome 11 a été observée dans 40 % des tumeurs du sein sporadiques environ. Le dépistage de mutations du gène *ATM* parmi les cas de cancer du sein sporadique, indépendamment des réactions indésirables à la radio-

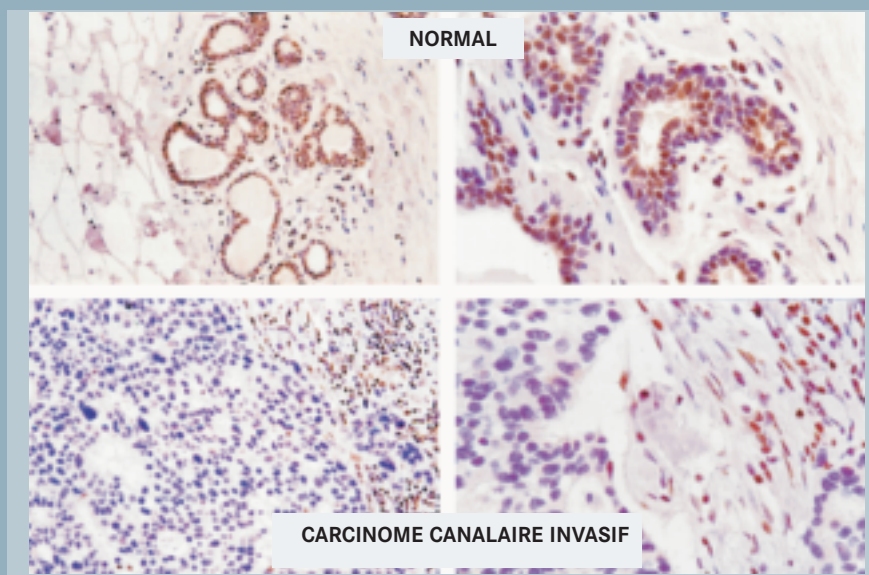


Fig. 5.22 Tissu normal présentant une coloration ATM nucléaire brune dans les cellules épithéliales internes des canaux galactophores et aucune coloration dans les cellules myoépithéliales externes. Le carcinome canalaire invasif ne présente pas de coloration ATM dans la zone de la tumeur, à la différence des lymphocytes sur la même coupe.

thérapie, n'a pas révélé l'ampleur de l'implication du gène *ATM* attendue d'après le risque relatif accru et le profil de mutation observé au cours des études familiales (en termes de mutations par troncature). Cependant, les approches moléculaires utilisées dans ces études ont clairement montré que, dans la population générale, il existe deux groupes d'hétérozygotes (Gatti RA et coll., *Mol Genet Metab*, 68:419-422, 1999). L'un de ces groupes compte les individus hétérozygotes pour un allèle tronqué et l'autre groupe compte les individus hétérozygotes pour une mutation

faux-sens ; ce dernier groupe pourrait inclure principalement les individus prédisposés au développement de cancers sporadiques. Des recherches supplémentaires, en particulier portant sur le rôle et le phénotype associés à ces variants de séquence *ATM* rares, permettront d'améliorer notre compréhension de l'hétérozygotie *ATM* comme facteur de risque du cancer du sein.

Traitement

Le traitement réussi d'un cancer du sein implique une approche pluridisciplinaire afin de combattre localement la maladie (chirurgie et radiothérapie) et de traiter la propagation métastatique (chimiothérapie) [15]. Une chirurgie optimale peut inclure l'exérèse locale de la tumeur pour une tumeur de taille inférieure à 4 cm ou une mastectomie avec excision des ganglions lymphatiques axillaires lorsque l'atteinte est plus avancée et en fonction des observations pathologiques [16]. La biopsie du premier ganglion lymphatique vers lequel la tumeur s'étend ("biopsie du ganglion sentinelle") est actuellement en cours d'étude comme solution pouvant rem-

placer l'exérèse complète des ganglions axillaires qui peut s'accompagner de complications post-opératoires (lymphœdème, engourdissement, sensation de brûlure persistante, infection et limitation des mouvements de l'épaule) [17]. A un stade précoce de la maladie, l'exérèse de la tumeur suivie d'une radiothérapie permet de conserver le sein. Pour des tumeurs de plus grande taille, une mastectomie primaire peut être nécessaire. Une reconstruction mammaire immédiate ou ultérieure permet d'obtenir un résultat esthétique acceptable ; pour cela de nombreuses techniques existent, parmi lesquelles l'insertion d'implants sub-pectoraux en silicone ou d'extenseurs

tissulaires et de lambeaux musculocutanés grand dorsal ou du grand droit de l'abdomen (*Rééducation*, p. 301). Il n'est pas prouvé que la chirurgie reconstructrice immédiate empêche la détection d'une récurrence locale ni qu'elle modifie la survie. L'ablation d'une tumeur du sein doit être suivie d'une radiothérapie pour réduire l'incidence de la récurrence locale. En plus du traitement local, un traitement adjuvant systémique, qui peut comprendre une manipulation

hormonale, y compris une castration et l'administration d'agents cytotoxiques, est utilisé pour traiter les cellules malignes résiduelles non détectables. La castration, qu'elle soit chirurgicale ou pharmacologique, ne s'applique qu'aux femmes avant la ménopause. Le tamoxifène, anti-œstrogène non stéroïdien, est probablement l'agent le plus largement utilisé en monothérapie à tous les stades du cancer du sein, bien qu'il soit plus efficace chez les femmes dont les tumeurs présentent des récepteurs œstrogéniques. Le tamoxifène réduit aussi sensiblement le risque de nouveau cancer du sein primaire dans le sein controlatéral (*Chimioprévention*, p. 153), une propriété que n'a pas le traitement adjuvant cytotoxique. Chez les femmes ménopausées ayant eu un cancer du sein, le tamoxifène peut réduire le taux annuel de décès de 17 %. Cependant, l'utilisation à long terme de cet agent a été

associée à un épaissement de l'endomètre et à la survenue d'un carcinome de l'endomètre. Il a été récemment rapporté qu'un médicament hormonal de nouvelle génération, l'anastrozole, est aussi efficace, sinon plus, que le tamoxifène pour traiter un cancer du sein avancé ainsi que comme traitement adjuvant. L'étendue de cancer telle qu'elle est définie par la classification TNM (*encadré : TNM*, p. 124) constitue le facteur de prédiction de survie le plus important après diagnostic d'un cancer du sein. Si la tumeur est de grande taille, diffuse ou multicentrique, une mastectomie peut être appropriée. L'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires indique un risque élevé de récurrence par atteinte métastatique. Un nombre croissant de marqueurs moléculaires de pronostic sont de plus en plus couramment dosés (Tableau 5.2) [14]. L'atteinte métastatique est incurable ; après détection, la survie moyenne est de deux

ans. Cependant, au moins la moitié des patientes ayant un cancer du sein survivent cinq ans, y compris celles vivant dans les pays en développement. En raison de son pronostic relativement bon, on estime à 3,46 millions le nombre de femmes en vie ayant eu un diagnostic de cancer du sein au cours des cinq années précédentes. En Europe, par exemple, la survie est en moyenne de 72,5 % à cinq ans (Fig. 5.21).

Le suivi des patientes inclut le diagnostic et le traitement d'une récurrence, l'évaluation de l'efficacité du traitement, le suivi des complications à long terme, la réadaptation des patientes et un soutien psychologique. La combinaison de diverses modalités de traitement a entraîné une amélioration de la survie au cours de ces 20 dernières années. Le défi à relever est maintenant d'offrir également un traitement adéquat dans les pays en développement.

CLASSIFICATION DES CANCERS : BESOINS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

Pour surveiller l'impact du cancer dans les populations, les données recueillies sont fondées sur la localisation organique (topographie), à savoir cancer du foie, cancer du sein, cancer du côlon, etc., en utilisant des codes établis (Classification internationale des maladies, voir <http://www.cdc.gov/nchs/about/otheract/icd9/abctid10.htm>). Cette terminologie s'applique donc aux chapitres 1 et 2 de cet ouvrage.

Pour décrire le type de cancer (ou de tumeur) touchant un individu en des termes indiquant le

pronostic et le traitement approprié, il ne suffit pas de se référer uniquement à la localisation organique. A des fins cliniques, les tumeurs sont identifiées par un système de dénomination fondé sur le tissu ou la cellule d'origine. Tous les organes sont constitués de plusieurs sortes de tissus incluant le tissu glandulaire ou sécrétoire, différents types de tissu conjonctif (musculaire, graisseux), le sang et les éléments immunologiques et le tissu nerveux. 'Carcinome' désigne une tumeur maligne du tissu de surface ou glandulaire, 'sarcome' fait référence au tissu conjonctif, 'blastome' au tissu embryonnaire, 'leucémie' implique des éléments sanguins ; d'autres termes spécialisés existent. Par néces-

sité, les Chapitres 5 et 6 de cet ouvrage utilisent cette terminologie. Il est important d'utiliser un système de classification standardisée est importante (Classification OMS des tumeurs).

En pratique, en particulier dans le contexte de généralisations concernant le cancer, la complexité impliquée par une nomenclature complète des tumeurs est fortement réduite compte-tenu du fait que plus de 90 % des tumeurs chez l'homme sont des carcinomes. C'est pourquoi, dans de nombreux cas (et souvent en pratique courante), on peut considérer que "le cancer du poumon" est un "carcinome du poumon".

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publication No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARC Press.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1999) Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 80: 827-841.
4. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V (2000) UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet*, 355: 1822.
5. COMA Working Group on Diet and Cancer (1998) *Nutritional Aspects of the Development of Cancer (UK Department of Health Report on Health and Social Subjects No. 48)*, Norwich, HMSO.
6. Potter JD. (1997) *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC, American Institute for Cancer Research.
7. Harris J, Morrow M, Norton L (1997) Malignant tumors of the breast. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg, SA eds, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1557-1616.
8. Marsden J, Baum M (1998) Breast cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 131-139.
9. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL (1995) Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*, 273: 149-154.
10. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S (1993) Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85: 1644-1656.
11. South East Health Public Health Unit. (2000) *Information for GPs: Risk of Breast Cancer*. www.sesahs.nsw.gov.au/cancerbulletins/. NSW Cancer Control Program, Australia.
12. Eeles RA (1999) Screening for hereditary cancer and genetic testing, epitomized by breast cancer. *Eur J Cancer*, 35: 1954-1962.
13. Bishop DT (1999) BRCA1 and BRCA2 and breast cancer incidence: a review. *Ann Oncol*, 10 Suppl 6: 113-119.
14. Tavassoli FA, Devilee P, eds (2003) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, Lyon, IARC Press.
15. Reviews (2001) Breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 13: 415-449.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 355: 1757-1770.
17. Mansel RE, Khonji NI, Clarke D (2000) History, present status and future of sentinel node biopsy in breast cancer. The Mary Beves Lecture. *Acta Oncol*, 39: 265-268.

LE CANCER DE L'ESTOMAC

RESUME

- > Le cancer de l'estomac compte parmi les affections malignes les plus courantes dans le monde, avec quelque 870 000 nouveaux cas chaque année. La mortalité liée à ce cancer vient au deuxième rang seulement après la mortalité par cancer du poumon.
- > Son incidence décline dans le monde. Dans la plupart des pays européens, elle a chuté de plus de 60 % au cours des 50 dernières années. Cette tendance s'explique principalement par une diminution marquée de la consommation d'aliments conservés par le sel, la tendance croissante à éviter une alimentation à forte teneur en sel et la disponibilité, dans de nombreux pays, de fruits et de légumes frais tout au long de l'année.
- > L'infection à *Helicobacter pylori* qui entraîne une gastrite atrophique chronique est considérée comme un facteur du développement du cancer de l'estomac.
- > On diagnostique souvent la maladie à un stade avancé et les taux de survie à cinq ans sont mauvais, habituellement inférieurs à 30 %.

Définition

La grande majorité des cas de cancer de l'estomac sont des carcinomes gastriques. Les tumeurs non épithéliales sont principalement des lymphomes et des tumeurs mésoenchymateuses.

Epidémiologie

Le cancer de l'estomac constituait en l'an 2000 la quatrième affection maligne la plus courante dans le monde, avec, d'après les estimations, 870 000 nouveaux cas et 650 000 décès chaque année [1]. Environ 60 % de tous les cancers de l'estomac s'observent dans les pays en développement (Fig. 5.23). Les régions présentant les taux d'incidence les plus élevés (>40/100000 personnes pour l'homme) sont l'Asie Orientale, les régions andines d'Amérique du Sud et l'Europe de l'Est.

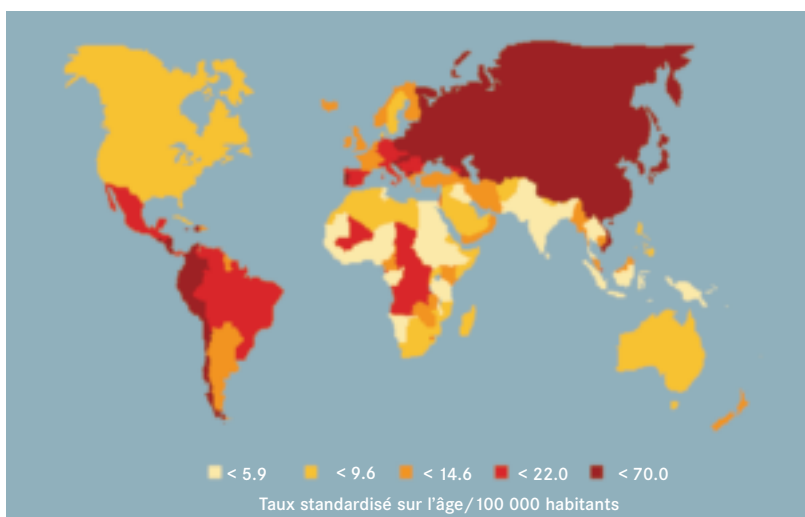


Fig. 5.23 Incidence mondiale du cancer de l'estomac chez l'homme ; les taux les plus élevés sont observés en Asie orientale, en Amérique du Sud et en Europe de l'Est.

l'Est. Des taux faibles (<15/100000) s'observent en Amérique du Nord, en Europe du Nord et dans la plupart des pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est. On observe une variation géographique marquée de l'incidence entre les pays et selon les différents groupes ethniques au même endroit. Les études des migrations montrent que le risque de cancer change sur deux générations lorsque des individus migrent de régions à incidence élevée vers des régions à faible incidence. Par exemple, les immigrants japonais aux Etats-Unis conservent le risque d'origine de cancer de l'estomac, alors que les générations suivantes adoptent ensuite l'incidence du pays hôte. L'incidence chez les hommes est deux fois supérieure à l'incidence chez les femmes, dans les pays à risque élevé comme dans les pays à risque faible.

Le type bien différencié d'adénocarcinome (dont l'incidence est celle qui décroît le plus) survient de préférence dans des régions à haut risque, alors que le type diffus peu différencié est relativement plus fréquent dans les régions à faible risque [2]. A l'inverse de la tendance globale qui est à la diminution, on a observé une augmentation des cancers

localisés au cardia, documentée par des données provenant des Etats-Unis et du Royaume-Uni. Les raisons de cette augmentation ne sont pas connues. Au cours des dernières décennies, une diminution stable de l'incidence et des taux de mortalité du carcinome gastrique a été observée dans le monde et en particulier en Amérique du Nord et en Europe occidentale (Fig. 5.24 et *Prévention et dépistage du cancer de l'estomac*, p. 177). Cependant, le nombre absolu de nouveaux cas par an augmente, principalement en raison du vieillissement de la population. Le carcinome gastrique est extrêmement rare avant l'âge de 30 ans ; ensuite, l'incidence augmente rapidement et de manière stable, les taux les plus élevés étant atteints dans le groupe d'âge le plus élevé pour les deux sexes.

Etiologie

Les facteurs de risque alimentaire incluent un apport insuffisant en fruits et légumes frais, un apport élevé en sel et la consommation de viandes ou de poisson fumés ou salés. Il est bien démontré que la réfrigération des aliments protège aussi contre ce cancer en facilitant la consommation, tout au long de

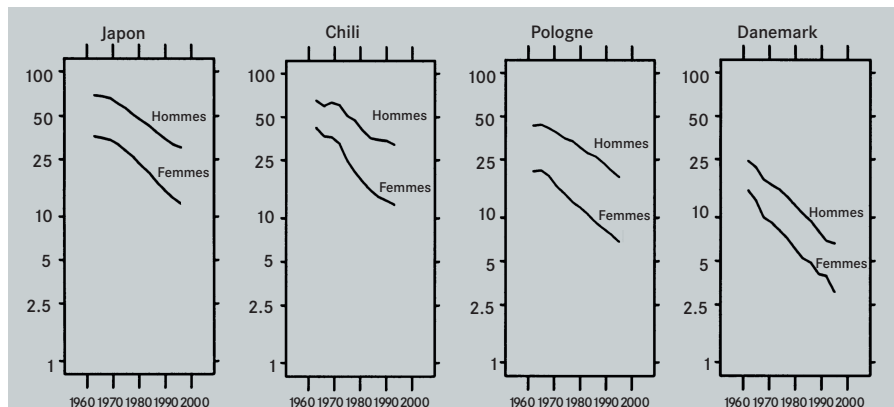


Fig. 5.24 La mortalité par cancer de l'estomac est en diminution dans le monde entier, y compris dans les pays fortement touchés par la maladie. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer*, 37 Suppl. 8: S4-66.

l'année, de fruits et de légumes frais et probablement en réduisant l'utilisation du sel comme conservateur. La vitamine C, contenue dans les légumes et les fruits et dans d'autres aliments d'origine végétale, joue probablement un rôle protecteur, de même que les régimes riches en céréales complètes, en caroténoïdes et en composés d'allium, ainsi que le thé vert. A l'inverse, des régimes alimentaires monotones, riches en féculents, augmentent le risque, probablement parce qu'ils n'apportent pas suffisamment des constituants alimentaires protecteurs. De nombreuses études semblent indiquer une petite augmentation du risque (environ deux fois) chez les fumeurs, mais l'alcool ne modifie pas le risque, sauf pour le cardia. Les affections entraînant un taux excessif de prolifération cellulaire dans l'épithélium gastrique, ce qui augmente le risque de fixation d'erreurs de réplication

provoquées par des cancérigènes alimentaires et endogènes, incluent l'infection à *Helicobacter pylori* (*Les Infections chroniques*, p. 56), l'ulcère gastrique, la gastrite atrophique et la gastrite auto-immune associée à l'anémie pernicieuse. La gastrite est associée à une production accrue d'oxydants et d'intermédiaires de l'azote réactif, y compris le monoxyde d'azote (NO). En cas de gastrite, on observe une expression accrue de l'isoforme inductible de la synthétase du monoxyde d'azote. La gastrite et l'atrophie modifient la sécrétion d'acide gastrique, élevant le pH gastrique, modifiant la flore gastrique et permettant la colonisation de l'estomac par des bactéries anaérobies.

Détection

Le cancer précoce de l'estomac est un adénocarcinome limité à la muqueuse, ou à la muqueuse et à la sous-muqueuse.

Souvent, il n'entraîne pas de symptômes, bien que jusqu'à 50 % des patients puissent se plaindre des douleurs gastro-intestinales non spécifiques, comme une dyspepsie. Ce fait retarde souvent le diagnostic du cancer de l'estomac. Environ 80 % des patients occidentaux atteints de cancer de l'estomac consultent le médecin une fois que la tumeur est à un stade avancé, lorsqu'ils présentent des symptômes qui peuvent inclure des nausées, une perte de poids, une lombalgie, une douleur épigastrique, des hémorragies gastro-intestinales ou une perforation [3]. L'endoscopie et la biopsie sont considérées comme le test diagnostique le plus sensible et le plus spécifique du cancer de l'estomac. La détection par endoscopie de lésions précoces peut être améliorée par l'endoscopie avec contraste utilisant le carmin d'indigo, le rouge Congo, le bleu de toluidine ou le bleu de méthylène. Le diagnostic peut aussi être obtenu par radiographie double contraste au baryum. Le dépistage du cancer précoce par radiographie (photofluoroscopie), suivie d'une gastroscopie

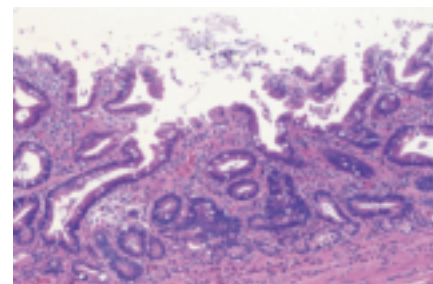


Fig. 5.25 Gastrite atrophique sévère avec métaplasie intestinale, facteur de risque du carcinome gastrique.

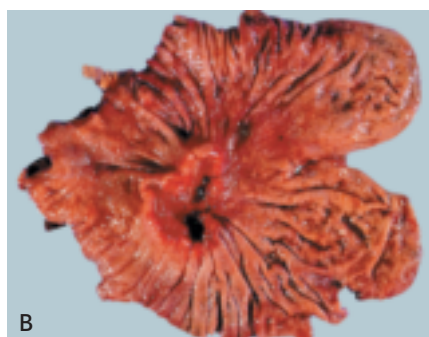
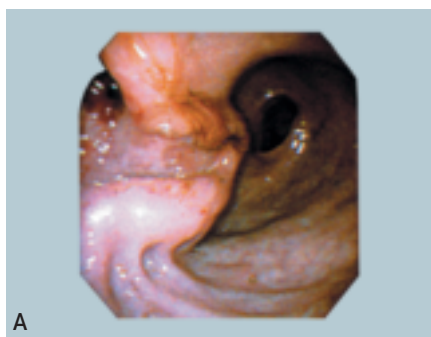


Fig. 5.26 (A) Endoscopie montrant un carcinome gastrique avancé chez un homme de 80 ans (tumeur ulcérée sans limites définies, infiltrant la paroi gastrique voisine). (B) Apparence générale de l'estomac après résection, le cancer avancé étant situé dans la petite courbure de l'angulus.

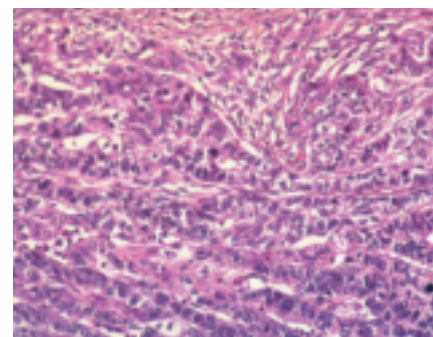


Fig. 5.27 Carcinome gastrique invasif : adénocarcinome tubulaire invasif trabéculaire bien différencié.

Altérations génétiques	Type histologique	
	Peu différencié (%)	Bien différencié (%)
Mutation <i>KRAS</i>	0	10-20
<i>c-met</i> Amplification 6.0 kb mRNA	≈ 40 ≈ 80	≈ 20 ≈ 50
Amplification <i>K-sam</i>	20-30	0
Amplification <i>c-erbB2</i>	0	20-40
Amplification Cycline E	10	10
<i>p53</i> PH/mutation	≈ 80	≈ 60
<i>APC</i> PH/mutation	-	40-60
<i>DCC</i> PH	-	50
Délétion cadhérine, caténine	50	-
Produit de transcription CD44 anormal	100	100
Instabilité génétique	≈ 40	≈ 10

Tableau 5.3 Altérations génétiques liées aux carcinomes gastriques, (≈ = approximativement), [15, 16].

et d'une biopsie en cas de résultats suspects, est largement utilisé au Japon depuis les années 1960. Il s'agit d'une approche coûteuse de la prévention dont les résultats sont controversés. Le dosage du pepsinogène sérique est une nouvelle méthode, potentiellement utile, pour la détection du cancer de l'estomac [4].

La détermination du stade de la tumeur avant de décider d'un traitement implique une échographie percutanée ou une tomodensitométrie pour détecter des métastases hépatiques et/ou dans les ganglions lymphatiques distants, et la laparoscopie (avec ou sans échographie laparoscopique) pour rechercher des signes d'extension au péritoine ou d'atteinte séreuse.

Pathologie et génétique

La gastrite atrophique chronique, en particulier la gastrite active chronique liée à *H. pylori*, et la métaplasie intestinale (Fig. 5.25), précèdent fréquemment et/ou accompagnent souvent l'adénocarcinome de type intestinal, particulièrement dans les régions d'incidence élevée. Les atteintes précancéreuses sont les polypes gastriques, la maladie de Ménétrier,

l'ulcère gastrique, l'anémie pernicieuse (achlorhydrie) et un antécédent de chirurgie gastrique visant à réduire la production d'acide [3]. Les souches de *H. pylori* contenant un groupe de gènes nommé *cag* entraînent un fort degré d'inflammation et il existe une association entre l'infection par une souche de *H. pylori cag +* et le développement d'un carcinome gastrique [5]. Les carcinomes gastriques sont hétérogènes sur le plan morphologique, ce qui entraîne diverses classifications fondées sur l'apparence histologique, le degré de différenciation, le schéma de croissance et l'histogénèse [6]. Les principaux types histologiques sont l'adénocarcinome tubulaire (Fig. 5.27), l'adénocarcinome papillaire, l'adénocarcinome mucineux et le carcinome à cellules en bague à chaton. Lorsqu'on détecte plusieurs types histologiques dans une tumeur, le diagnostic se fonde sur le schéma histologique prédominant [7]. En fonction du statut de différenciation, les carcinomes gastriques sont aussi classifiés en adénocarcinomes bien différenciés (composés de glandes bien formées, ressemblant souvent à de l'épithélium intestinal métaplasique) et en adénocarcinomes peu

différenciés (composés de glandes très irrégulières ou de cellules uniques restant isolées). Les adénocarcinomes modérément différenciés présentent des caractéristiques intermédiaires entre les deux précédents.

Les carcinomes gastriques peuvent aussi être classifiés en types diffus et intestinal (classification de Laurén) [8]. Le carcinome de type intestinal est composé d'éléments glandulaires distincts ayant des lumières bien définies, parfois accompagnés de structures papillaires ou d'éléments solides. Le carcinome gastrique diffus est caractérisé par le manque de cohésion cellulaire et les cellules malignes infiltrent les tissus environnants sous forme de cellules uniques ou de petits groupes de cellules sans lumière glandulaire [8]. D'autres systèmes de classification sont aussi utilisés.

La détermination du stade clinique et pathologique du cancer de l'estomac repose sur le système *TNM* (encadré : *classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126) dans les pays occidentaux et sur le système de classification japonais [9]. La plupart des carcinomes gastriques sont sporadiques, mais jusqu'à 10 % des cas présentent une composante familiale héréditaire [10]. Des études cas-témoins semblent aussi indiquer une augmentation faible mais cohérente du risque chez les

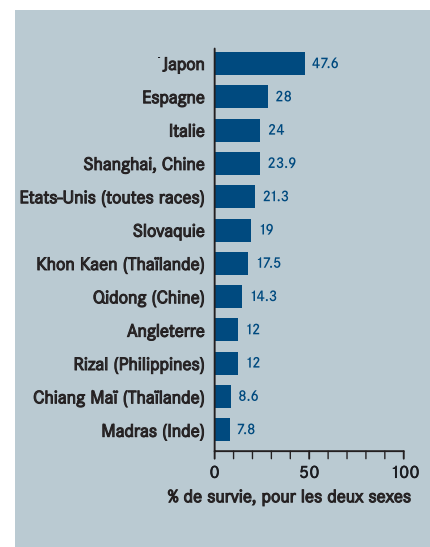


Fig. 5.28 Survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer de l'estomac

parents au premier degré de patients atteints de carcinome de l'estomac [11]. Des mutations de la lignée germinale de la E-cadhérine (*CDH1*) entraînent une prédisposition autosomique dominante au carcinome gastrique [12]. Les carcinomes gastriques peuvent aussi se développer dans le cadre du syndrome de cancer du côlon héréditaire sans polypose (syndrome HNPCC) [13] (*Le cancer colorectal*, p. 200). Il s'agit de cancers de type intestinal présentant une instabilité microsatellitaire.

Les études de la perte d'hétérozygotie et les études d'hybridation génomique comparative ont montré qu'une perte ou un gain fréquents ont lieu au niveau des régions chromosomiques 1p, 1q, 3p, 4 ; 5q (locus *APC*), 6q, 7q, 9p, 17p (locus *p53*), 18q (locus *DCC*) et 20q [14]. Les adénocarcinomes bien différenciés et peu différenciés présentent souvent des modifications génétiques différentes (Tableau 5.3), de même que les types diffus et intestinal [15, 16].

Traitement

Le cancer de l'estomac est diagnostiqué à un stade avancé chez la plupart des patients et le pronostic est très mauvais, les

taux de survie dépassant rarement 15 %. Les différences de classification du cancer entraînent des taux de survie apparemment meilleurs au Japon (Fig. 5.28). Le traitement du cancer de l'estomac dépend du stade au moment du diagnostic. Les petits cancers intramuqueux peuvent être traités par résection muqueuse sous endoscopie [17]. Pour le cancer invasif, le traitement standard est une gastrectomie avec résection des ganglions lymphatiques régionaux [18]. Dans le cas d'un cancer de l'estomac à un stade avancé, une chimiothérapie néo-adjuvante (préopératoire) ou adjuvante (post-opératoire) est actuellement en cours d'étude dans le cadre de protocoles de recherche. Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont le 5-fluorouracile, la doxorubicine et le cisplatine, et les meilleurs résultats ont été obtenus avec des traitements associés plutôt qu'avec des monothérapies. La pratique de l'immunochimiochirurgie avec *Corynebacterium parvum* en Corée reste considérée avec scepticisme dans les pays occidentaux [3].

L'endoscopie annuelle de surveillance, après gastrectomie, s'associe à un petit bénéfice en

termes de gain d'années de vie, mais il se peut que ceci soit gonflé par les sur-estimations d'un taux d'incidence élevé de cancer du moignon gastrique et d'un taux de guérison de 80 % obtenu par une chirurgie pratiquée à temps après la détection du cancer.

Dans le cas d'un cancer avancé de l'estomac, le stade de la tumeur, sa taille, le type histologique, le schéma de croissance, le degré d'atypie cytologique, la teneur nucléaire en ADN, la réaction stromale, l'invasion lymphatique et vasculaire, sont des éléments ayant tous valeur de pronostic. Lorsque le cancer est limité à la muqueuse et à la sous-muqueuse, la survie à cinq ans des patients est d'environ 95 %. Les tumeurs qui envahissent la muscularis propria sont associées à des survies à cinq ans de 60 à 80 %, alors que les tumeurs qui envahissent la sous-séreuse et la séreuse sont associées à des survies à cinq ans inférieures à 50 % en moyenne [19]. Il a été récemment montré que le type de mucine et le polymorphisme du gène codant pour la mucine pourraient être un facteur important déterminant la prédisposition au cancer de l'estomac [20].

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Muñoz N (1988) Descriptive epidemiology of stomach cancer. In: Reed PI, Hill, MJ eds, *Gastric Carcinogenesis*, Amsterdam, Excerpta Medica, 51-69.
3. Branicki FJ, Gotley DG (1998) Gastric cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C, eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 165-169.
4. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, Yahagi N, Matsushima M, Kakei N, Tsukada S, Kido M, Ishihama S, Shimizu Y (1993) Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res*, 84: 1086-1090.
5. Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Oliveira AM, Oliveira CA, Cabral MM, Nogueira AM, Souza AF (1999) Serological and direct diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric carcinoma: a case-control study. *J Med Microbiol*, 48: 501-506.
6. Hamilton SR and Aaltonen LA, eds (2000) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press.
7. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH, eds (1990) *Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumours (International Histological Classification of Tumours, 2nd Ed.)*, Berlin, Springer-Verlag.
8. Laurén PA (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64: 31-49.
9. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D, Mochizuki H (1999) Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer*, 86: 553-558.
10. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A (1992) Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*, 70: 50-55.
11. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, Carriero A, Ponz dL (1990) Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*, 66: 2047-2051.
12. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, Rajput A, Wiesner GL, Lindor NM, Burgart LJ, Toro TT, Lee D, Limacher JM, Shaw DW, Findlay MP, Reeve AE (1999) E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat*, 14: 249-255.
13. Watson P, Lynch HT (1993) Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*, 71: 677-685.
14. Becker KF, Keller G, Hoefler H (2000) The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol*, 9: 5-11.
15. Tahara E (1995) Molecular biology of gastric cancer. *World J Surg*, 19: 484-488.
16. Hirohashi S, Sugimura T (1991) Genetic alterations in human gastric cancer. *Cancer Cells*, 3: 49-52.
17. Hiki Y, Sakakibara Y, Mieno H, Shimao H, Kobayashi N, Katada N (1991) Endoscopic treatment of gastric cancer. *Surg Endosc*, 5: 11-13.
18. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Okajima K (1993) Effectiveness of systemic lymph node dissection in gastric cancer surgery. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E eds, *Gastric Cancer*, Tokyo, Springer-Verlag, 293-305.
19. Yoshikawa K, Maruyama K (1985) Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer—with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J Clin Oncol*, 15: 499-503.
20. Utsunomiya T, Yonezawa S, Sakamoto H, Kitamura H, Hokita S, Aiko T, Tanaka S, Irimura T, Kim YS, Sato E (1998) Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinoma: its relationship with the prognosis of the patients. *Clin Cancer Res*, 4: 2605-2614.

SITE INTERNET

NCI Stomach (Gastric) Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/stomach/

LE CANCER COLORECTAL

RESUME

- > Les cancers du côlon et du rectum sont rares dans les pays en développement, mais ils représentent la deuxième affection maligne la plus fréquente dans les sociétés riches ; plus de 940 000 nouveaux cas sont comptabilisés dans le monde chaque année.
- > Un facteur étiologique majeur de ces cancers est un mode de vie caractérisé par une alimentation riche en graisses, en sucres raffinés et en protéines animales, associée à un faible niveau d'activité physique.
- > Des études semblent indiquer que le risque peut être réduit en diminuant la consommation de viande et en augmentant l'apport en légumes et en fruits.
- > Des altérations génétiques séquentielles jouent un rôle dans le développement du cancer du côlon, la première modification à survenir étant la mutation du gène *APC*.
- > Le caractère familial d'une maladie repose généralement sur une base génétique. Les syndromes classiques sont la polyposose adénomateuse familiale et le cancer du côlon héréditaire sans polyposose.
- > La coloscopie constitue la méthode la plus fiable de détection précoce. L'amélioration progressive du traitement a entraîné un taux de survie à cinq ans d'environ 50 %.

Définition

La majorité des cancers touchant le côlon et le rectum sont des adénocarcinomes, qui représentent plus de 90 % des tumeurs du gros intestin.

Epidémiologie

Le cancer colorectal occupe le second rang en terme d'incidence et de mortalité dans les pays les plus développés. Près de 945 000 nouveaux cas de cancer colorectal sont diagnostiqués dans le monde chaque année. Ce cancer est responsable de quelque 492 000 décès. On observe une variation géographique importante de l'incidence standardisée sur l'âge ainsi que de

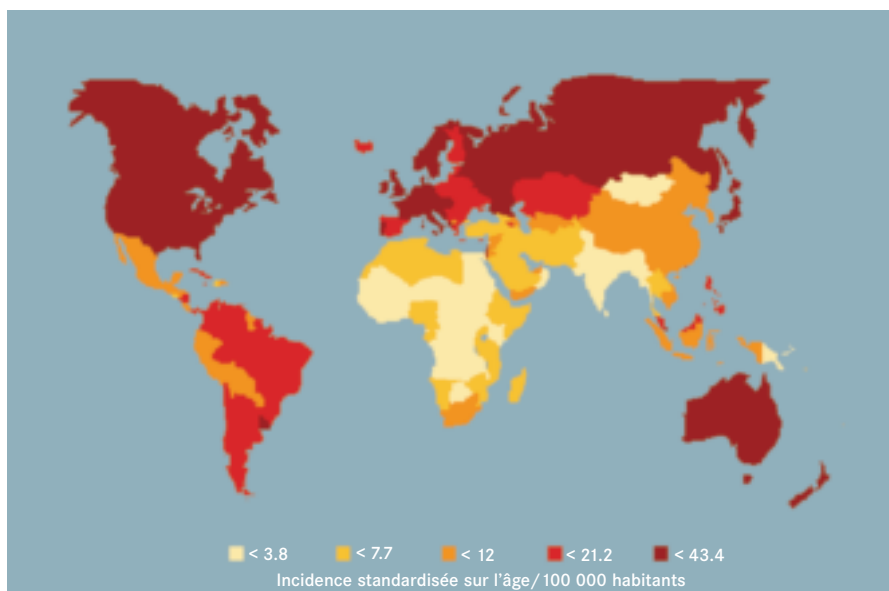


Fig. 5.29 Incidence mondiale du cancer colorectal chez la femme. C'est en Amérique du Nord, en Europe occidentale et en Australie/Nouvelle-Zélande que les taux d'incidence sont les plus élevés.

l'incidence annuelle cumulée de 0 à 74 ans, des taux élevés étant enregistrés dans les pays d'Europe, d'Amérique du Nord, en Australie et, plus récemment, au Japon (Fig. 5.29, Tableau 5.4). Les groupes migrants rejoignent rapidement le niveau élevé de risque du pays d'adoption, ce qui indique que les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'étiologie de cette affection. En Amérique du Nord, la tendance à un accroissement de l'incidence est désormais inversée [1] et une influence bénéfique potentielle des modifications du régime alimentaire et/ou de la polypectomie sous endoscopie a été avancée. En Europe occidentale, cette tendance à la baisse récente n'a pas encore été observée. La plupart des cas apparaissent après 60 ans, sauf pour les sujets présentant une prédisposition génétique.

Etiologie

Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans 5 % des cas. L'alimentation est le facteur exogène de loin le plus important identifié à ce jour

dans l'étiologie du cancer colorectal [2]. On estime que 70 % des cancers colorectaux pourraient être prévenus par une intervention nutritionnelle ; divers facteurs favorisants et divers facteurs de protection

Pays	Incidence cumulée (%)	
	Hommes	Femmes
Noirs, Etats-Unis	5.60	4.22
Blancs, Etats-Unis	4.98	3.38
Danemark	4.48	3.53
Pays-Bas	4.25	3.25
Osaka (Japon)	4.03	2.28
Qidong (Chine)	1.13	0.29
Khon Kaen (Thaïlande)	1.06	0.64

Tableau 5.4 Incidence cumulée du cancer colorectal. La somme des taux d'incidence entre 0 et 74 ans fournit une mesure du risque de développement d'un cancer colorectal au cours d'une vie en l'absence de toute autre cause de décès.



Fig. 5.30 Une alimentation riche en fruits et légumes frais est associée à un risque moindre de cancer colorectal.

ont été identifiés au cours d'études de cohortes et d'études cas-témoins [3]. Il a été prouvé de manière convaincante qu'un régime alimentaire très calorique et riche en graisses animales, la plupart du temps absorbées sous forme de viande rouge, et comportant peu de légumes et de fibres, est associé à un risque accru de cancer colorectal. On a aussi suggéré que la consommation d'alcool et le tabagisme (pour les polypes uniquement) augmentaient le risque. A l'inverse, un régime alimentaire apportant peu de graisses, beaucoup de légumes et éventuellement riche en fibres, a un effet protecteur. Les personnes prenant plus de vitamine D et de calcium présentent un risque plus faible de cancer du côlon [4]. L'activité physique est aussi protectrice. L'utilisation chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'aspirine est associée à une diminution significative du risque dans certains groupes [5] (*Chimio-prévention*, p. 153). Il a aussi été suggéré que l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif chez la femme après la ménopause pourrait

diminuer le risque de cancer du côlon. Les infections inflammatoires intestinales et la maladie de Crohn prédisposent au développement du cancer colorectal [4]. Les patients ayant un cancer présentent aussi un risque plus élevé de développer une tumeur colorectale secondaire.

Détection

L'hémorragie est un symptôme courant de cancer avancé. La diarrhée signale une tumeur située à droite et la constipation ou l'occlusion une tumeur située à gauche. Cependant, les lésions précancéreuses (polypes adénomateux) et le cancer limité à la muqueuse et à la sous-muqueuse sont toujours asymptomatiques. C'est pourquoi le dépistage est désormais proposé aux sujets sains dans le but de prévenir le cancer (*Dépistage du cancer colorectal*, p. 165). Les populations concernées par ce dépistage peuvent être les personnes de plus de 50 ans présentant un risque moyen ou les sujets sélectionnés à l'aide d'un questionnaire sur les facteurs de

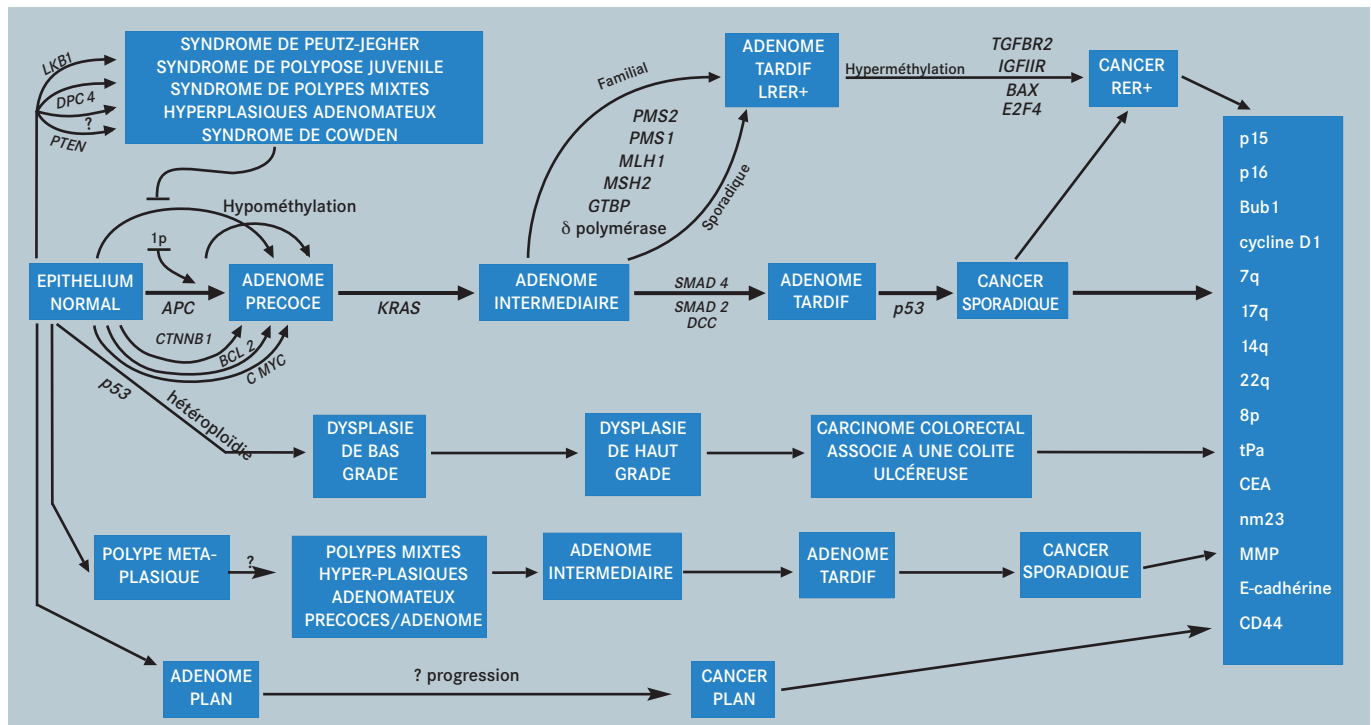


Fig. 5.31 Voies génétiques supposées dans le cancer colorectal. On estime que la majorité des tumeurs se développe selon le modèle original de Vogelstein (flèches en gras). Voir *Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84. MHAP = polypes mixtes hyperplasiques adénomateux

Critères diagnostiques du syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique

On doit compter au moins trois membres de la famille atteints de cancer colorectal :

- L'un de ceux-ci doit être un parent au premier degré des deux autres
- Au moins deux générations successives doivent être touchées
- Au moins un cancer colorectal doit être diagnostiqué avant l'âge de 50 ans
- La polypose adénomateuse familiale doit être exclue
- Les tumeurs doivent être vérifiées par examen pathologique

Tableau 5.5 Critères du syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique

risque (que l'on peut aussi utiliser pour rechercher d'autres cas dans la famille de la personne examinée). Si les résultats du questionnaire sont positifs, le risque est 2,5 fois plus élevé pour le sujet concerné. Le questionnaire s'adresse aussi aux patients ayant un cancer colorectal sporadique. Il vise aussi à détecter des syndromes génétiques transmis de manière autosomique dominante, qui sont nettement moins fréquents que le cancer sporadique.

La survenue du cancer colorectal dans trois générations successives et tôt dans la vie chez au moins une personne fait partie des critères nommés critères d'Amsterdam, qui suggèrent un syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique et justifient l'exploration colorectale et des tests génétiques (Tableau 5.5). La détection d'une polypose diffuse dans le côlon (Fig. 5.32) justifie la réalisation de tests génétiques recherchant un syndrome de polypose adénomateuse familiale.

La présence d'hémorragies occultes dans les selles des sujets asymptomatiques peut être décelée grâce la recherche de sang dans les selles (test FOBT). Néanmoins, ce test est réservé au dépistage de masse et suppose l'évaluation de sa sensibilité et de sa spécificité. Dans d'autres situations, l'endoscopie reste la méthode de référence pour la détection et elle doit être utilisée de préférence au lavement baryté (Fig. 5.35) qui, tout en détectant des tumeurs de grande taille, est moins fiable pour la détection des petites lésions et des lésions planes. La TDM hélicoïdale est proposée dans la plupart des cas comme examen complémentaire aidant à évaluer l'invasion locale par la tumeur et la présence éventuelle de

métastases régionales ou à distance. Chez les personnes âgées dont l'état de santé est mauvais, un colo-scanner avec lavement à l'eau représente une procédure moins agressive que la coloscopie.

L'endoscopie présente l'avantage d'autoriser le prélèvement du tissu avec beaucoup de facilité par biopsie à la pince et rend possible la détection de petites lésions néoplasiques ou de lésions néoplasiques planes comme celles qui ont été décrites par l'école japonaise et classées de type II (IIa ou surélevé, IIb ou plan, IIc ou ulcéré). La détection de lésions de ce type nécessite un fibroscope à haute définition avec amélioration du contraste ainsi que l'utilisation de la chromoendoscopie (*Dépistage du cancer colorectal*, p. 165). Le type IIc ulcéré est un précurseur de cancer avancé. La sigmoïdoscopie flexible explore le côlon distal ; la coloscopie permet d'explorer la totalité du côlon. L'endoscopie permet également de réaliser des interventions et de pratiquer une résection des polypes adénomateux.

Pathologie et génétique

Les anomalies de l'épithélium du côlon, l'atypie cellulaire et les modifications architecturales ont été classifiées comme lésions précancéreuses (dysplasie de haut grade et de bas grade) ou malignes (cancer). La tendance actuelle est à l'adoption d'une classification des échantillons de tissu sous le terme "néoplasie" [6]. On considère les grades suivants : absence de néoplasie, absence ou présence de néoplasie non déterminée, certitude de néoplasie avec les deux grades d'atypie cellulaire légère ou sévère, et cancer intra-muqueux. Il n'y a



Fig. 5.32 Pièce opératoire prélevée sur un patient atteint de polypose colique

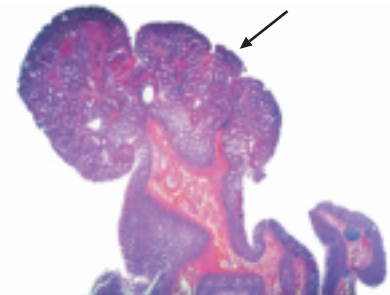


Fig. 5.33 Adénome tubulo-villeux polypoïde du côlon; la prolifération adénomateuse (flèche) forme la tête du polype, dont le pédoncule est recouvert de muqueuse colique normale.

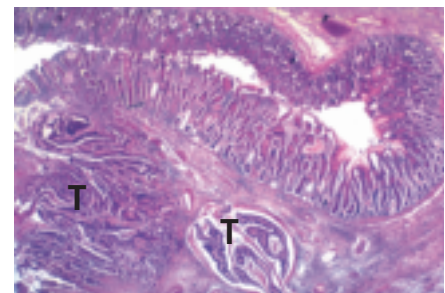


Fig. 5.34 Adénocarcinome du côlon moyennement différencié (T) infiltrant la sous-muqueuse.

néanmoins pas d'invasion des ganglions lymphatiques lorsque la lésion est limitée à la muqueuse. On a donc tendance à utiliser le terme "cancer" uniquement lorsqu'il y a extension sous-muqueuse de la lésion. Les anomalies épithéliales observées dans la néoplasie polypoïde sont habituellement nommées 'adénome' (Fig. 5.33). Une petite partie seulement des lésions polypoïdes ou planes se transforment en carcinome. Le principal type histologique malin est l'adénocarcinome (Fig. 5.34). Les autres

types de tumeur épithéliale moins courants sont l'adénocarcinome mucineux, les tumeurs à cellules en bague à chaton, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes adénosquameux et les carcinomes indifférenciés.

La prédisposition génétique au cancer colorectal peut être attribuée soit aux syndromes polyposiques soit aux syndromes sans polypose. Le principal syndrome polyposique est la polypose adénomateuse familiale, due à une mutation germinale dans le gène *APC*. La polypose adénomateuse familiale peut être associée à des tumeurs du système nerveux (syndrome de Turcot) ou à des tumeurs desmoïdes (syndrome de Gardner). Le gène *APC*, sur le chromosome 5q21-22, code pour la protéine APC, un régulateur négatif qui contrôle la concentration de β -caténine et interagit avec la cadhérine E, une protéine membranaire impliquée dans l'adhésion cellulaire. Les relations génotype/phénotype suivantes ont été démontrées : mutation du gène *APC* touchant le premier ou le dernier tiers du gène et polypose atténuée ; mutation après le codon 1444 et tumeurs desmoïdes ; mutations de la région centrale du gène et phénotype sévère. Des tests génétiques disponibles dans le commerce impliquent l'identification de l'allèle *APC* mutant par détection *in vitro* de la protéine *APC* tronquée. La sigmoïdoscopie est utilisée pour dépister les porteurs du gène dès l'âge de 10-12 ans.

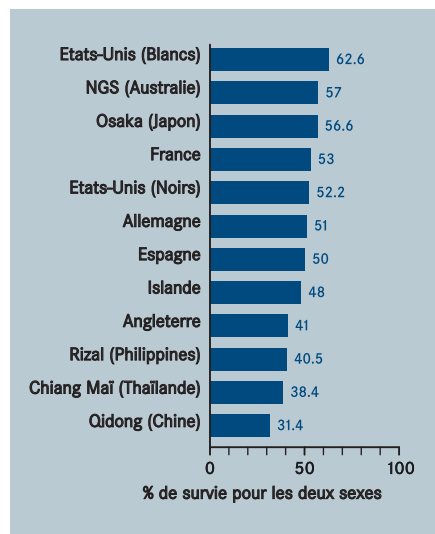


Fig. 5.36 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer colorectal

Le syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polypose (souvent nommé HNPCC pour Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer) est associé à des mutations germinales dans six gènes de réparation des mésappariements de l'ADN : *MSH2* et *MSH3*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2* et *MSH6*. Les produits protéiques de ces gènes corrigent les mésappariements survenant pendant la réplication de l'ADN (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN*, p. 89). La déficience de réparation des mésappariements entraîne une instabilité des microsatellites de l'ADN et peut faciliter le diagnostic de ce syndrome par le test RER+ (test d'erreur de réplication positif). La surveillance des femmes atteintes du HNPCC inclut l'exploration de l'endomètre et des ovaires ainsi que d'autres sites de tumeurs potentielles par échographie. Les sujets d'une même famille présentant le phénotype Muir-Torres, ainsi qu'un sous-groupe de sujets atteints du syndrome de Turcot, présentent des mutations similaires à celles observées dans le cancer colorectal héréditaire sans polypose classique.

Le cancer du côlon est l'archétype de la corrélation entre la pathologie tumorale et les caractéristiques génétiques depuis la publication de la première affirmation d'une corrélation par Vogelstein et coll. en 1988 (*Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84). Grâce à l'analyse approfondie des altérations génétiques qui interviennent pendant la tumorigénèse [7-12], la compréhension de la nature complexe et vaste de ces relations a été élargie depuis (Fig. 5.31). Le cancer colorectal sporadique survient principalement via deux voies distinctes. Pour la première, l'instabilité chromosomique, la mutation initiale est une inactivation du gène suppresseur de tumeur *APC* (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur*, p. 97) (toutes tumeurs) suivie d'une accumulation clonale d'altérations d'autres oncogènes (*KRAS*, 50 % des tumeurs) et de gènes suppresseurs sur les chromosomes 18 et 17 (*DCC* ; gène *p53*, retrouvées dans 70 % des tumeurs et associées à une évolution vers une tumeur maligne). La seconde voie, associée à une instabilité des microsatellites, est observée dans 15 à 20 % des cancers colorectaux sporadiques. Les altérations sont regroupées

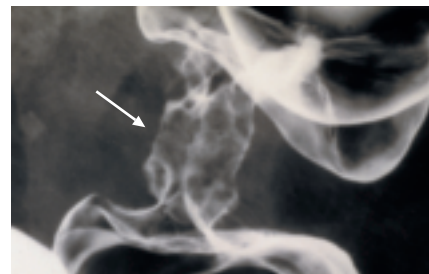


Fig. 5.35 Lavement baryté en double contraste révélant un adénocarcinome du côlon. Entre le segment proximal (en haut) et le segment distal (en bas) du côlon, la lumière est rétrécie avec une surface irrégulière (flèche), en raison de l'infiltration tumorale.

dans les gènes codant pour les enzymes impliquées dans la réparation des mésappariements de l'ADN (en particulier *MLH1* et *MSH2*).

L'histopathologie associée à un mauvais pronostic inclut une infiltration profonde des couches de la paroi intestinale, une faible différenciation, des niveaux élevés d'angiogenèse dans la tumeur et des métastases touchant des ganglions lymphatiques nombreux ou distants. Des signes d'une réponse de l'hôte, sous forme d'un infiltrat inflammatoire intense, constituent une caractéristique pronostique favorable. Les facteurs de prédiction sont liés à la réponse au traitement [13]. La présence du phénotype sauvage de *p53* est associée *in vitro* à une bonne réponse à de nombreux agents. A l'inverse, un phénotype mutant de *p53* est associé à l'absence de réponse à la chimiothérapie adjuvante post-opératoire au 5-FU-lévamisole. Dans le cancer colorectal sporadique, ainsi que dans le syndrome de cancer colorectal sans polypose, l'instabilité des microsatellites est un indicateur favorable [12] et la tumeur peut dans ce cas répondre à une chimiothérapie au 5-FU. Les informations concernant la biologie moléculaire de la tumeur devraient apporter des éléments précieux concernant le pronostic et la réponse au traitement. Par exemple, la technologie des biopuces est fondée sur la détection simultanée montrant soit une délétion soit une surexpression de fragments de gène multiples (environ 20 000), une "empreinte digitale" caractéristique de la tumeur [14].

Traitement

Le traitement du cancer colorectal familial nécessite le dépistage génétique et endoscopique systématique du probant (personne présentant un trouble et dont le cas déclenche une étude génétique/familiale). Une colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale est pratiquée lorsque des polypes adénomateux sont détectés chez les patients atteints de polyposis adénomateux familiale. Pour le syndrome de cancer du colorectal héréditaire sans polyposis, la colectomie totale constitue le traitement du cancer déclaré, avec une tendance à la colectomie prophylactique en présence de polypes multiples. Il a récemment été montré chez les probants appartenant à des familles touchées par le cancer colorectal héréditaire sans polyposis portant la mutation, la coloscopie de surveillance à intervalles courts (moins de deux ans) constitue une méthode sûre de détection des premières lésions néoplasiques et permet d'empêcher des décès liés au cancer.

Les polypes adénomateux précancéreux sont

généralement rééqués lors de l'endoscopie par polypectomie à l'anse lorsqu'ils sont pédonculés et par strip-biopsie associée à une injection sous-muqueuse de solution saline lorsqu'ils sont sessiles ou plans. Le traitement sous endoscopie est sûr pour les lésions planes ou surélevées en cas de cancer intra-muqueux de moins de 2 cm de diamètre ; cependant, il s'applique aussi à des lésions néoplasiques ulcérées, planes (type IIc) uniquement lorsque leur diamètre ne dépasse pas 1 cm.

Le cancer colorectal avancé sporadique est traité par colectomie segmentaire avec une tendance à pratiquer une résection large. La chimiothérapie adjuvante (5 FU-lévamisole ou 5 FU-leucovorine) est recommandée en cas de confirmation d'invasion des ganglions lymphatiques ; certains auteurs sont favorables à un traitement similaire pour les tumeurs B2 (sous-séreuses). Des médicaments cytotoxiques récemment mis sur le marché, comme l'irinotécan et l'oxaliplatine, commencent à être utilisés dans les protocoles thérapeutiques [15]. Le cancer

avancé du rectum est traité par radiothérapie néo-adjuvante si la tumeur est classifiée T3 (avec invasion locale) ou N+ (avec ganglions lymphatiques positifs). Le cancer colorectal est actuellement considéré comme une tumeur sensible à la chimiothérapie; chez certains patients, l'apparition de métastases hépatiques ou pulmonaires n'exclut pas un traitement curatif fondé sur une résection combinée et une chimiothérapie. Le traitement agressif des patients opérables est fondé sur une résection segmentaire initiale hépatique ou pulmonaire, suivie d'une chimiothérapie de première ligne. Chez les patients inopérables, des protocoles de chimiothérapie de première et seconde ligne sont proposés et une résection chirurgicale ultérieure peut être envisagée dans certains cas. La survie à cinq ans après détection et traitement du cancer colorectal est d'environ 50 % (Fig. 5.36).

REFERENCES

1. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS (1999) Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer*, 85: 1670-1676.
2. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds (1990) *Cancer: Causes, Occurrence and Control (IARC Scientific Publications, No. 100)*, Lyon, IARC Press.
3. Honda T, Kai I, Ohi G (1999) Fat and dietary fiber intake and colon cancer mortality: a chronological comparison between Japan and the United States. *Nutr Cancer*, 33: 95-99.
4. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL (1997) Cancers of the Colon. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, 1144-1197.
5. Clapper ML, Chang WC, Meropol NJ (2001) Chemoprevention of colorectal cancer. *Curr Opin Oncol*, 13: 307-313.
6. Hamilton SR and Aaltonen LA, eds (2000) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press.
7. Ilyas M, Straub J, Tomlinson IP, Bodmer WF (1999) Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer*, 35: 335-351.
8. Gryfe R, Swallow C, Bapat B, Redston M, Gallinger S, Couture J (1997) Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer*, 21: 233-300.

9. Potter JD (1999) Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst*, 91: 916-932.
10. Fujiwara T, Stolker JM, Watanabe T, Rashid A, Longo P, Eshleman JR, Booker S, Lynch HT, Jass JR, Green JS, Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR (1998) Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol*, 153: 1063-1078.
11. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S (1998) A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*, 58: 5248-5257.
12. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S (2000) Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*, 342: 69-77.
13. McLeod HL, Murray GI (1999) Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer*, 79: 191-203.
14. Hegde P, Qi R, Gaspard R, Abernathy K, Dharap S, Earle-Hughes J, Gay C, Nwokekeh NU, Chen T, Saeed AI, Sharov V, Lee NH, Yeatman TJ, Quackenbush J (2001) Identification of tumor markers in models of human colorectal cancer using a 19,200-element complementary DNA microarray. *Cancer Res*, 61: 7792-7797.
15. Grothey A, Schmoll HJ (2001) New chemotherapy approaches in colorectal cancer. *Curr Opin Oncol*, 13: 275-286.

SITES INTERNET

Johns Hopkins Hereditary Colorectal Cancer Website: http://www.hopkins_coloncancer.org/subspecialties/heredicolor_cancer/overview.htm

Base de données des mutations du gène APC : <http://perso.curie.fr/Thierry.Soussi/APC.html>

LE CANCER DU FOIE

RESUME

- > Environ 560 000 nouveaux cas de cancer du foie, le plus souvent des carcinomes hépatocellulaires, surviennent chaque année et contribuent fortement à la mortalité par cancer dans le monde. Plus de 80 % des cas sont enregistrés en Asie et en Afrique et, indépendamment de l'étiologie, le taux d'incidence est plus de deux fois supérieur chez l'homme que chez la femme.
- > En Afrique et en Asie, le carcinome hépatocellulaire est plus fréquemment provoqué par l'infection avec le virus de l'hépatite B ; une exposition alimentaire concomitante aux aflatoxines multiplie ce risque. Au Japon, ce cancer est principalement dû à l'infection par le virus de l'hépatite C.
- > Dans les pays occidentaux, la cirrhose du foie due à la consommation abusive chronique d'alcool représente le principal facteur étiologique.
- > Le carcinome hépatocellulaire est pratiquement toujours mortel, la survie à compter du diagnostic étant souvent inférieure à six mois ; seulement 10 % des patients survivent cinq ans ou plus.

Définition

Le carcinome hépatocellulaire débute dans les hépatocytes et représente 80 % de tous les cancers primitifs du foie. Il existe d'autres types de tumeurs hépatiques : le cholangiocarcinome intrahépatique (tumeurs de la partie de l'épithélium des canaux biliaires située dans le foie), l'hépatoblastome (tumeur embryonnaire maligne de l'enfance) et l'angiosarcome (à partir des vaisseaux sanguins) ; ils sont relativement rares.

Epidémiologie

Le cancer du foie est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme dans le monde et il représente pratiquement 4 % de tous les cancers humains [1]. Globalement, les hommes sont trois fois plus susceptibles d'être atteints ; le can-

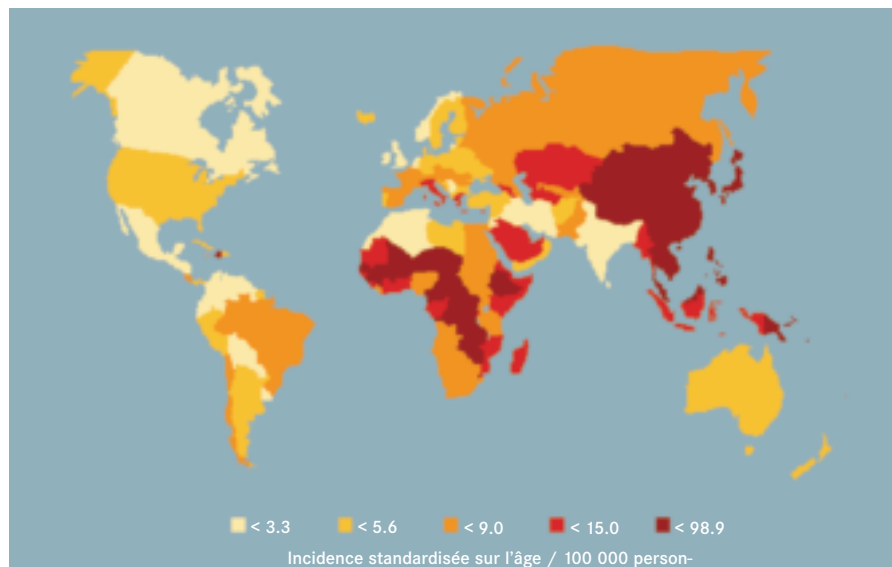


Fig. 5.37 Fardeau mondial du cancer du foie chez l'homme. Noter les taux d'incidence élevés dans certaines régions d'Afrique et d'Asie.

cer du foie est le cinquième cancer le plus fréquent chez l'homme dans le monde, mais le huitième chez la femme. Le cancer du foie est un problème de santé majeur dans les pays en développement où surviennent plus de 80 % de la totalité des cas dans le monde (457 000 nouveaux cas par an). Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés en Chine (55 % du total mondial), au Japon, en Asie du Sud-Est et en Afrique sub-saharienne (Fig. 5.37). Dans les zones d'incidence élevée et faible, on observe une grande variabilité de l'incidence selon les groupes ethniques [2]. Les taux d'incidence spécifiques par âge montrent une variation géographique marquée (Fig. 5.38). En Gambie, ces taux atteignent un pic pour la classe d'âge 45-55 ans, alors qu'en Europe et aux Etats-Unis, on observe un risque élevé pour les classes d'âges élevées. Les tendances chronologiques du cancer du foie sont difficiles à interpréter en raison des modifications de la classification et de l'inclusion variable des tumeurs métastatiques [3]. Cependant, l'incidence du carcinome hépatocellulaire au Japon,

au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et dans plusieurs pays Nordiques a augmenté de manière remarquable au cours des deux dernières décennies et s'est progressivement associée à des groupes d'âge plus jeunes [4]. Les taux de mortalité ont augmenté dans plusieurs régions, notamment en France. Certaines de ces augmentations peuvent être liées à une amélioration de la détection.

Etiologie

Des données expérimentales dans divers modèles *in vitro* et animaux ont démontrés les effets cancérigènes du virus de l'hépatite B (VHB) sur les hépatocytes, qui s'exercent par des mécanismes directs et indirects [5]. On a observé que l'ADN viral du VHB s'intègre à l'ADN des hépatocytes et pourrait servir de mutagène par insertion. La répllication virale dans les cellules infectées et la réponse immunitaire concomitante de l'hôte entraînent une inflammation persistante pouvant finalement évoluer vers une cirrhose et pourraient donc aussi entraîner une prédisposition à la cancérogénèse ; il s'agit là du mécanisme le plus

souvent lié au virus de l'hépatite C (VHC) (*Les infections chroniques*, p. 56). Des données épidémiologiques concordantes associent un risque important de carcinome hépatocellulaire à l'infection par le VHB, qui a donc été classée comme cancérogène pour l'homme dans le cadre des évaluations des *Monographies du CIRC* [6]. La prévalence des porteurs dans les pays en développement est élevée (10-15 %) et on peut estimer que les deux tiers des cas de cancer du foie dans les pays en développement peuvent être attribués à ce virus [7]. Le VHB est particulièrement impliqué dans le carcinome hépatocellulaire en Afrique et en Asie, et le VHC au Japon et aux Etats-Unis [4].

Dans les pays en développement, l'ingestion dans l'alimentation d'aflatoxines (produites par la moisissure *Aspergillus flavus* qui, dans des conditions chaudes et humides, contamine les céréales pendant leur conservation) et plus particulièrement d'aflatoxine B₁, est responsable du développement du carcinome hépatocellulaire ; par ailleurs, l'exposition aux aflatoxines et l'infection au VHB peuvent avoir une action synergique (*Les contaminants alimentaires*, p. 43). Dans les pays développés, les principaux facteurs de risque connus sont le tabagisme et un alcoolisme

chronique. La cirrhose représente le principal facteur de risque clinique de carcinome hépatocellulaire ; 70 à 90 % des carcinomes hépatocellulaires se développent chez des patients atteints de cirrhose macronodulaire.

Une surcharge en fer liée à une hémochromatose non traitée peut provoquer, dans certains groupes de patients, un risque de décès par carcinome hépatocellulaire pouvant atteindre 45 % [8]. Le carcinome hépatocellulaire peut toucher 37 % des patients atteints de tyrosinémie dépassant l'âge de deux ans ainsi que des patients ayant subi avec succès une transplantation du foie. D'autres troubles métaboliques pouvant être liés à un risque accru de carcinome hépatocellulaire ou d'autres cancers hépatiques sont la déficience en alpha-1-trypsine, l'hypercitrullinémie et la glycogénose (Tableau 5.6). Le cholangiocarcinome hépatique est rare dans la plupart des populations, à l'exception des populations du Nord de la Thaïlande où il est associé à une infection chronique par la douve du foie *Opisthorchis viverrini*, contractée lors de la consommation de poisson cru infecté.

Détection

Les programmes de dépistage par

Facteurs de risque et maladies prédisposant au cancer du foie

Carcinome hépatocellulaire

Infection chronique par le virus de l'hépatite B
Infection par le virus de l'hépatite C
Cirrhose du foie chronique
Hémochromatose non traitée
Tyrosinémie
Abus d'alcool
Aflatoxines
Utilisation prolongée de contraceptifs oraux
Stéroïdes anabolisants à doses élevées
Agents entraînant une prolifération des peroxisomes

Cholangiocarcinome

Infestation par une douve du foie (*Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*) (en particulier dans certaines régions de la Chine et d'Asie du Sud-Est)
Lithiase hépatique
Thorotrast (produit de contraste pour radiographie qui n'est plus utilisé)
Affections intestinales inflammatoires
Nitrosamines

Angiosarcome

Chlorure de vinyle (industrie des polymères)

Tableau 5.6 Facteurs de risques et maladies prédisposant au cancer du foie

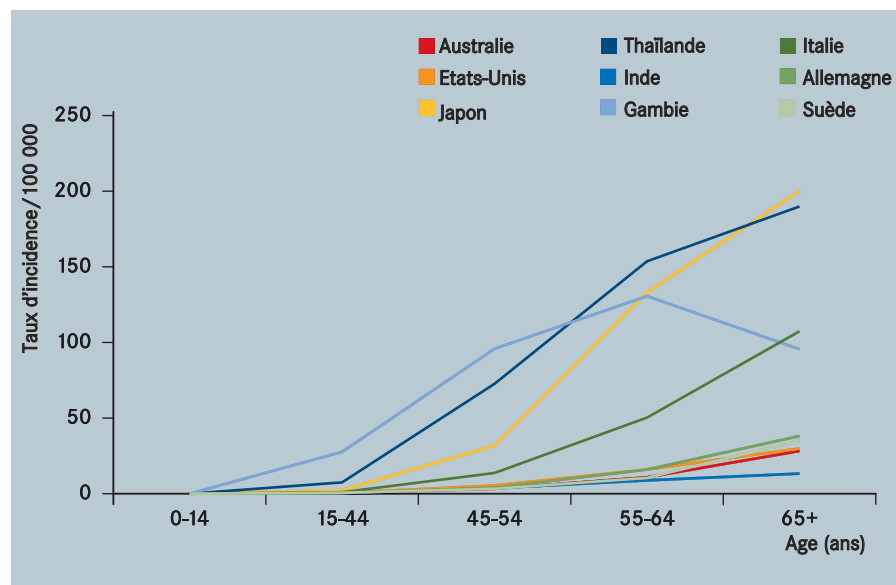


Fig. 5.38 Incidence spécifique du cancer du foie selon l'âge chez l'homme ; les taux sont plus élevés chez l'homme jeune dans les régions où l'hépatite virale est endémique.

échographie, avec ou sans présélection en fonction d'une augmentation des concentrations d'alpha-fœtoprotéine, n'ont pas permis de réduire la mortalité. Des observations récentes indiquent que l'ADN libre provenant de cellules tumorales peut être détecté dans le plasma de patients atteints de cancer du foie à un stade précoce. La détection des modifications génétiques concernées dans le plasma (par exemple mutation de *p53* au niveau du codon 249 chez les habitants de régions où l'incidence est élevée, et méthylation aberrante de *CDKN2A* dans la plupart des régions du globe) pourrait bientôt constituer une aide utile pour les tests de dépistage du carcinome hépatocellulaire. La disponibilité de tests génétiques simples apporterait une contribution importante aux programmes de dépistage.

Douleurs abdominales, une perte de



Fig. 5.39 Une femme en Gambie prépare un plat potentiellement contaminé par l'aflatoxine. L'association de l'ingestion d'aflatoxine et de l'hépatite B chronique constitue un risque élevé de carcinome hépatocellulaire (*Les Infections chroniques*, p. 56).

poids, de la fatigue, un œdème de l'abdomen et une anorexie constituent les symptômes courants du carcinome hépatocellulaire. La plupart des patients, particulièrement en Afrique Sub-saharienne, présentent une hépatomégalie ; d'autres signes communs sont des ascites et une jaunisse. Le carcinome hépatocellulaire, lorsqu'il infiltre un foie cirrhotique, compromet souvent la fonction hépatique déjà atteinte et entraîne donc le décès avant d'atteindre une taille importante, comme c'est le cas chez la plupart des patients japonais et américains [8]. Le cholangiocarcinome intrahépatique est caractérisé par un malaise généralisé, des douleurs abdominales légères et une perte de poids, puis par une jaunisse et une cholangite aux derniers stades [9]. La majorité des cas peuvent être diagnostiqués par tomographie par ordinateur (TDM) (Fig. 5.40) et par échographie. Le diagnostic définitif peut dépendre d'une analyse histologique par cytoponction à l'aiguille fine. La cholangiographie endoscopique rétro-

grade, transhépatique ou par résonance magnétique peut identifier le niveau d'obstruction des voies biliaires en cas de cholangiocarcinome intrahépatique.

Pathologie et génétique

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur épithéliale maligne dérivée des hépatocytes qui ressemble donc au foie normal aussi bien sur le plan structurel que sur le plan cytogénétique. Les petits carcinomes hépatocellulaires, au stade précoce (moins de 2 cm), sont bien différenciés sur le plan histologique et arrangés selon un schéma trabéculaire fin sans capsule (Fig. 5.42) [8]. Les cellules tumorales croissent sous forme de cordes d'épaisseur variable séparées par des espaces sanguins de type sinusoidal. On pense que le carcinome hépatocellulaire progresse d'une hyperplasie adénomateuse (ou de nodules dysplasiques), en passant par une hyperplasie atypique, pour aboutir en un carcinome hépatocellulaire précoce. Les trabécules s'épaississent au cours de la dédifférenciation. Les nodules cancéreux plus grands peuvent comprendre plus de deux types de tissus de degré histologique différent [10]. L'invasion dans les vaisseaux sanguins, en particulier dans la veine porte, est une caractéristique du carcinome hépatocellulaire. Les cellules malignes produisent de l'alpha-fœtoprotéine qui peut être détectée dans le sérum de la plupart des patients. Les modifications génétiques observées dans le carcinome hépatocellulaire peuvent être directement liées à des facteurs environnementaux pertinents. Dans les zones où l'exposition à l'aflatoxine B₁ est élevée, la mutation du troisième nucléotide au codon 249 de *p53* est fréquente, compatible avec une erreur de codage due à la liaison de l'aflatoxine (formation d'adduits) à des nucléotides concernés de l'ADN. Il est prouvé que la mutation de *p53* survient très tôt dans les régions à incidence élevée de carcinome hépatocellulaire alors qu'elle survient tardivement au cours de la progression dans les pays industrialisés. Dans les carcinomes hépatocellulaires associés à une faible exposition à l'aflatoxine, la mutation de divers autres sites de *p53* peut être détectée. Certaines parties

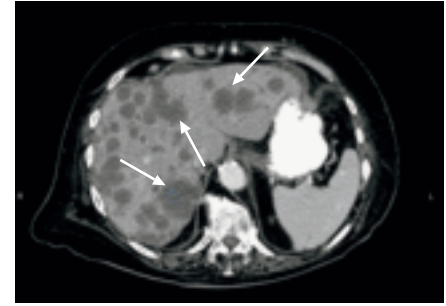


Fig. 5.40 Image obtenue par TDM d'un carcinome hépatocellulaire multifocal (flèches).

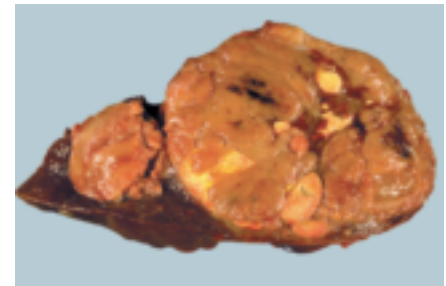


Fig. 5.41 Apparence macroscopique d'un carcinome hépatocellulaire

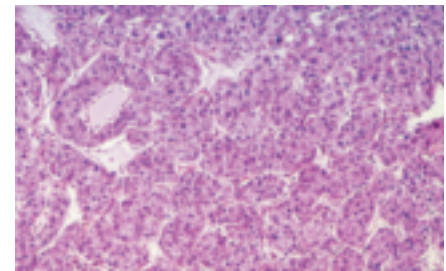


Fig. 5.42 Apparence histologique du carcinome hépatocellulaire : carcinome trabéculaire bien différencié contenant de nombreux vaisseaux capillaires de type sinusoidal.

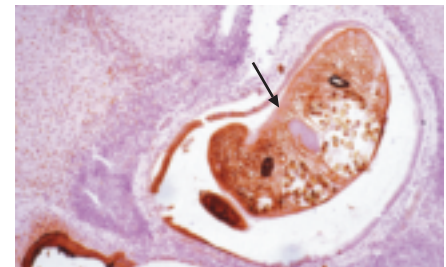


Fig. 5.43 L'infection par la douve du foie *Opisthorchis viverrini* (flèche) est classiquement associée au cholangiocarcinome dans certaines régions d'Asie.

du génome du VHB sont souvent intégrées à l'ADN tumoral et exprimées.

L'activation mutationnelle d'oncogènes connus est rare [10]. Des mutations ponctuelles de *KRAS* et une co-amplification du gène de la cycline D1 ne sont détectées que dans une minorité de cas de carcinome hépatocellulaire. On observe des mutations du gène de la β -caténine dans un tiers des tumeurs examinées environ. Ainsi, la séquence d'événements génétiques (Tableau 5.7) qui mène au carcinome hépatocellulaire est peu connue et peut varier d'une tumeur à l'autre.

Le cholangiocarcinome intrahépatique (Fig. 5.43) présente des cellules ressemblant aux cellules des voies biliaires, site parasité par les douves du foie [9]. La plupart des cholangiocarcinomes intrahépatiques sont des adénocarcinomes présentant des structures tubulaires et/ou papillaires avec un stroma fibreux variable. Des mutations des gènes *KRAS* et *p53* sont les anomalies génétiques les plus courantes identifiées.

Traitement

Le traitement des tumeurs primitives malignes du foie dépend de l'étendue de l'atteinte et de la fonction hépatique sous-jacente [11]. Le système de détermination du stade d'évolution le plus couramment utilisé est celui dans lequel on évalue le patient en se fondant sur les critères indésirables que sont les ascites, la concentration d'albumine sérique et de bilirubine et la taille de la tumeur. Le système TNM (encadré : *Classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126) est moins utile car il ne tient pas compte de l'atteinte hépatique sous-jacente. Le cancer du foie a une évolution rapide et progressive : seuls 10 % des patients environ survivent au moins cinq ans aux Etats-Unis. Ce pourcentage est nettement plus faible dans les pays en développement (Fig. 5.44).

En l'absence d'atteinte extrahépatique, une résection avec marges pathologiques négatives constitue le traitement de base des néoplasies hépatiques malignes. Chez les patients pour lesquels on s'attend à un reliquat hépatique de petite taille, on utilise l'embolisation de la veine porte pour augmenter la taille du reliquat hépa-

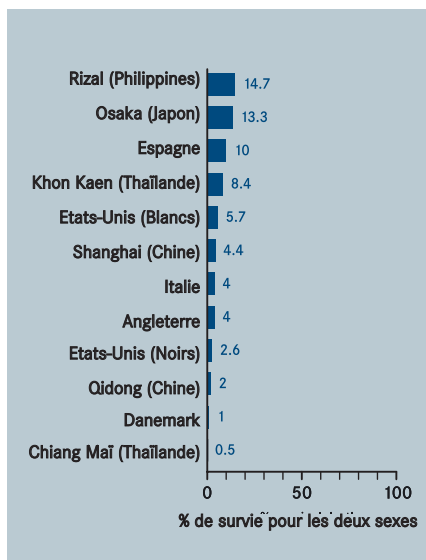


Fig. 5.44 Survie relative à cinq ans après diagnostic du cancer du foie.

tique futur [11]. Le fait que la plupart des carcinomes hépatocellulaires touchent un foie cirrhotique exclut pour de nombreux patients la possibilité d'une résection chirurgicale, en raison du risque d'insuffisance hépatique. D'autres techniques, utilisées seules ou comme adjuvants à la résection, incluent l'ablation par radiofréquence et la cryoablation. La transplantation de foie a été utilisée pour des patients non candidats à une résection, bien que l'utilisation de cette procédure ait décliné en raison de nombreux facteurs, notamment la fréquence des décès par récurrence de la tumeur, en particulier dans le foie transplanté, et le manque d'organes disponibles.

Le carcinome hépatocellulaire est largement résistant à la radiothérapie [10]. Les traitements non chirurgicaux incluent la perfusion dans l'artère hépatique de médicaments ou d'agents thrombotiques (port ou pompe), la chimio-embolisation et l'injection percutanée d'alcool ou d'acide acétique, bien que les effets secondaires soient nombreux et que les avantages pour le patient non candidat à une résection soient douteux [4, 11]. Le lipiodol marqué à l'iode 131 (huile d'œillette iodée) en injection hépatique intra-artérielle est prometteur pour l'avenir [4, 12]. Des résultats obtenus récemment

Carcinome hépatocellulaire

Familial

CDKN 2A, APC et BRCA2

Sporadique

Intégration du génome du VHB

p53

CDKN2A

M6P/IGF2R

Membres de la famille du gène *SMAD*

Cycline D et cycline A

Fonction *MET* altérée ?

Cholangiocarcinome intra-hépatique

KRAS

p53

c-erbB2

Oncogène *MET*

E-cadhérine, α -cadhérine, β -cadhérine

BCL2

Téломérase

Tableau 5.7 Gènes impliqués dans le développement du cancer du foie.

semblent indiquer qu'un traitement chimiothérapique associant le cisplatine, la doxorubicine, l'interféron et le 5-fluorouracile pourrait provoquer une réponse, bien qu'aucun agent, seul ou en association, n'ait jusqu'à présent amélioré la survie. Le traitement hormonal est également décevant, bien que les résultats obtenus avec l'ocrotéotide soient plus prometteurs que ceux obtenus avec le tamoxifène. Le cancer hépatocellulaire métastatique s'étend couramment au poumon et aux os. La réponse à la chimiothérapie et à la thérapie loco-régionale est mauvaise [12]. Le foie est aussi un site fréquent de métastase de cancers touchant d'autres sites, le plus courant étant le cancer colorectal.

Compte tenu du mauvais pronostic et en l'absence de traitements efficaces du cancer hépatocellulaire, le développement des programmes de prévention revêt une importance critique (*Vaccination contre l'hépatite B*, p. 146).

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Engstrom PF, McGlynn K, Hoffman JP (1997) Primary neoplasms of the liver. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins, 1923-1938.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*, 37 Suppl 8: S4-66.
4. Bergsland EK, Venook AP (2000) Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 12: 357-361.
5. Okuda K (2000) Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 32: 225-237.
6. IARC (1994) *Hepatitis Viruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 59)*, Lyon, IARC Press.
7. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J (1997) Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 387-400.
8. Schafer DF, Sorrell MF (1999) Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 353: 1253-1257.
9. Nakanuma Y, Sripa B, Vatanasapt V, Leong AS-Y, Ponchon T, Ishak KG (2000) Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen, LA eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press, 173-180.
10. Hirohashi S, Ishak KG, Kojiro M, Wanless IR, Theise ND, Tsukuma H, Blum HE, Deugnier Y, Laurent Puig P, Fischer HP, Sakamoto M (2000) Hepatocellular carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen, LA eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press, 159-172.
11. Vauthey NJ (1999) *Multidisciplinary approaches to primary and metastatic liver cancer*, 2nd UICC Cancer Management Meeting: The Team Approach to Cancer Management, 14-18 April 1999, Antwerp, Belgium. <http://www.uicc.org/publ/antwerp/landmarks4.htm>
12. Clingan PR (1998) Hepatobiliary carcinoma. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers.

SITES INTERNET

- NCI Liver Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/liver/
- American Association for the Study of Liver Diseases:
<http://www.aasld.org/>

LES CANCERS DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

RESUME

- > Le cancer de la prostate entraîne environ 200 000 décès chaque année dans le monde ; il touche principalement l'homme âgé dans les pays développés
- > Les facteurs de risque incluent un apport calorique élevé et un faible niveau d'activité physique. Les hommes noirs présentent le risque le plus élevé, les hommes blancs présentent un risque intermédiaire et les hommes asiatiques présentent un risque plus faible. L'incidence enregistrée augmente dans de nombreux pays, en partie à cause de la recherche de concentrations sériques élevées de l'antigène spécifique de la prostate.
- > Le cancer du testicule touche principalement des hommes jeunes, avec près de 50 000 nouveaux cas chaque année dans le monde. L'incidence augmente dans de nombreux pays développés ; son étiologie est en grande partie inconnue.
- > Le taux de survie moyen à cinq ans est de plus de 95 %, principalement grâce à l'efficacité de la chimiothérapie au cisplatine ; une survie sans maladie à long terme peut même être obtenue dans des cas de cancer du testicule métastatique.

LE CANCER DE LA PROSTATE

Définition

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes de nature hétérogène se développant principalement dans la zone périphérique de la prostate.

Epidémiologie

Le cancer de la prostate est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes dans le monde, avec 543 000 nouveaux cas chaque année. Dans la majorité des pays les plus développés et des pays en développement, le cancer de la prostate est la néoplasie la plus couramment diagnostiquée chez l'homme ayant dépassé l'âge moyen.

Récemment, les taux d'incidence (Fig. 5.45) du cancer de la prostate ont été

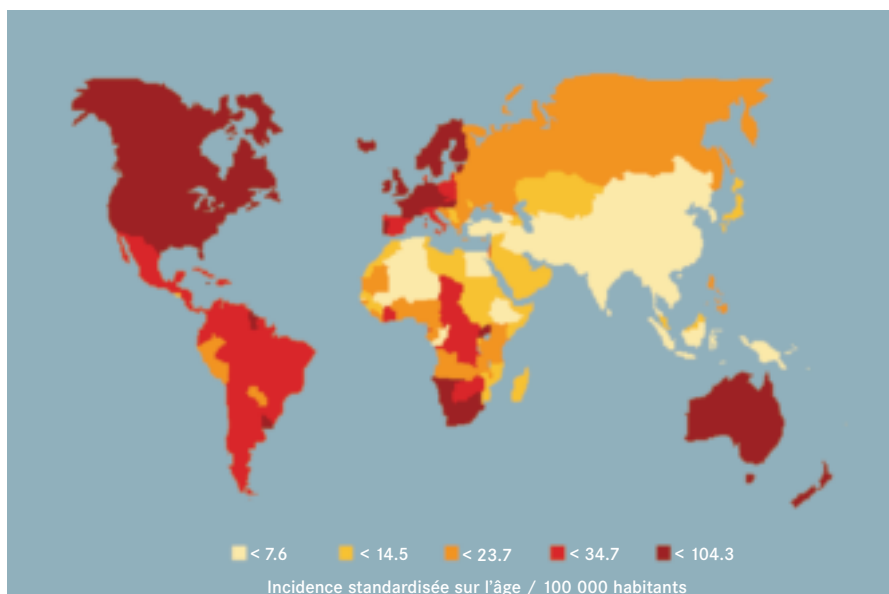


Fig. 5.45 Incidence mondiale du cancer de la prostate. Les taux les plus élevés s'observent dans les pays développés et dans certaines régions d'Afrique.

influencés par le diagnostic de cancers latents (dont la présence a été décelée par le dépistage de sujets asymptomatiques) ainsi que par la détection de cancers latents dans des tissus retirés lors d'opérations de prostatectomie, ou à l'autopsie. Ainsi, particulièrement là où les examens de dépistage sont courants, l'incidence enregistrée peut apparaître très forte par rapport aux niveaux antérieurs. Aux Etats-Unis, par exemple, l'introduction du dépistage fondé sur le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA, Prostate-Specific Antigen) a entraîné une énorme augmentation du nombre de diagnostics de cancer de la prostate, l'incidence enregistrée atteignant désormais 104 cas pour 100 000 personnes, ce qui en fait de loin le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes (*Dépistage du cancer de la prostate*, p. 162). Des changements similaires ont été observés en Australie, en Finlande et en Suède. Cependant, les taux d'incidence et, dans une moindre mesure, les taux de mortalité augmentent dans de nombreux autres

pays où l'on peut exclure un quelconque impact des actions de dépistage. On reconnaît même une augmentation dans les pays d'Asie où le risque est faible, par exemple au Japon et en Chine, ainsi qu'en Afrique. Ces changements suggèrent une influence du mode de vie ou de facteurs environnementaux dans l'étiologie du cancer de la prostate.

La prévalence du cancer de la prostate latent est caractérisée par une variation géographique et ethnographique bien moindre que pour le cancer de la prostate clinique, les classifications spécifiques d'ethnie étant pratiquement identiques du point de vue de l'incidence [1]. Le risque, sur toute une vie, de cancer en microfoyers est estimé à au moins 30 % de la population masculine, avec progression vers un cancer clinique pour environ 10 %, alors que le risque de décéder d'un cancer de la prostate est d'environ 3 %.

L'incidence et la mortalité augmentent avec l'âge, les pics étant atteints autour de la septième décennie de vie, selon le degré de prise de conscience et la mise en

Certains	Possibles	Incertains
Age	Androgènes	Taille
Alimentation riche en graisses	Race	Activité sexuelle
Antécédents familiaux	<i>Œstrogènes</i>	Vasectomie
	<i>Sélénium</i>	<i>Vitamine A</i>
	<i>Vitamines E/D</i>	<i>Calcium</i>
	<i>Phyto-œstrogènes</i>	<i>Lycopène</i>

Tableau 5.8 Facteurs de risque et facteurs protecteurs (en italiques) du cancer de la prostate

œuvre de programmes au sein de différentes populations. Le faible taux de mortalité indique que de nombreux hommes sont en vie après un diagnostic de cancer de la prostate - 1,37 million à cinq ans, sur l'année 2000, d'après les estimations - ce qui fait de ce cancer le plus prévalent chez l'homme. Plus que tout autre cancer, le cancer de la prostate est un cancer de l'homme âgé. Ainsi, près des trois quarts des cas dans le monde touchent des hommes de 65 ans et plus. La distribution des taux de mortalité est moins affectée que l'incidence par les effets du diagnostic précoce de cancers asymptomatiques (que cela soit par dépistage ou détection d'un cancer latent dans des tissus prélevés au cours d'opérations de prostatectomie). Les taux de mortalité sont comparativement élevés en Amérique

du Nord, en Europe du Nord et occidentale, en Australie/Nouvelle-Zélande, dans certaines régions d'Amérique du Sud (Brésil) et dans les Caraïbes, ainsi que dans une grande partie de l'Afrique Sub-saharienne ; ils sont faibles dans les populations asiatiques et en Afrique du Nord (Fig. 5.46). La mortalité est 26 fois plus faible en Chine qu'aux Etats-Unis (cette différence correspond à un facteur de 90 pour l'incidence). Des différences sont évidentes selon la race aux Etats-Unis, où la population noire présente l'incidence (et la mortalité) la plus élevée, avec des chiffres environ 35 % plus élevés que les chiffres observés chez les Blancs, qui eux-mêmes présentent des taux considérablement plus élevés que les populations d'origine asiatique (Chinois, Japonais, Coréens).

Etiologie

L'âge est le facteur de risque le plus fortement associé au cancer de la prostate. Le développement de cette affection maligne est un processus en plusieurs étapes associé à une longue évolution naturelle [2]. On peut supposer que le déclenchement des lésions précancéreuses et du cancer microscopique est influencé par des facteurs environnementaux, ce qui indique des causes liées au style de vie et donc pointe vers des stratégies de prévention primaire. Bien que de nombreux facteurs de risque d'adénocarcinome de la prostate (Tableau 5.8) aient un lien étiologique relativement faible, la forte association de schémas raciaux, familiaux et géographiques avec la mortalité attire l'attention vers un rôle important d'interactions gènes - environnement comme schéma déterminant de la maladie. D'après des schémas diététiques, les graisses saturées constitueraient un facteur de risque significatif, alors que les micronutriments comme les vitamines A, E et D, le sélénium, le lycopène et le calcium pourraient avoir un effet protecteur contre ce cancer.

Le rôle des hormones, en particulier des androgènes, est évidemment important, étant donné l'impact de l'orchidectomie bilatérale (excision des testicules) sur la progression. Cependant, la base endocrinienne de la cancérogenèse n'est pas encore complètement comprise. Les polymorphismes génétiques du récepteur de l'androgène pourraient être plus importants qu'un déséquilibre quelconque des hormones

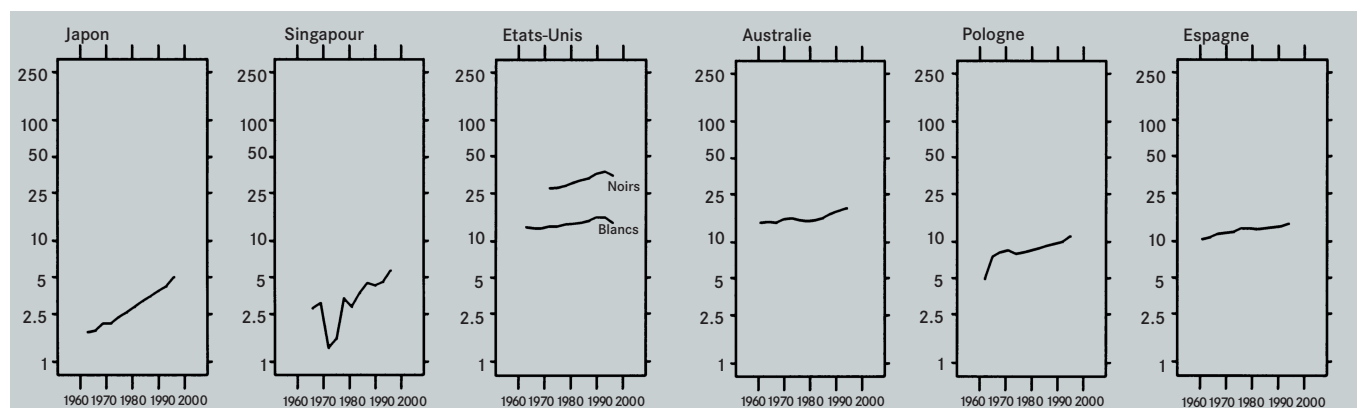


Fig. 5.46 Tendances de la mortalité par cancer de la prostate. Bien que les taux de mortalité aient généralement augmenté au cours des 30 dernières années, dans certaines régions, par exemple aux Etats-Unis, la mortalité diminue actuellement. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer*, 37 Suppl. 8: S4-66.

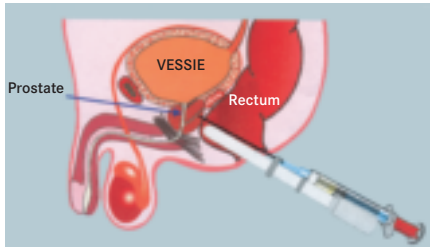


Fig. 5.47 Schéma décrivant la configuration du patient pendant l'imagerie transrectale par échographie de la prostate, technique importante pour mesurer le volume de la prostate et pour diriger les biopsies du tissu prostatique.

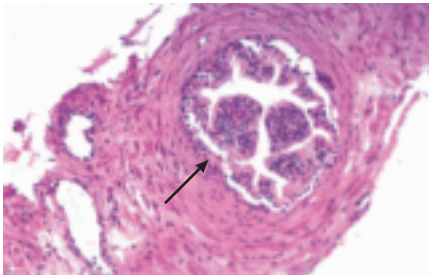


Fig. 5.48 Lésion précancéreuse de la prostate : cette biopsie montre une néoplasie intraépithéliale prostatique (flèche) dans une glande dilatée.

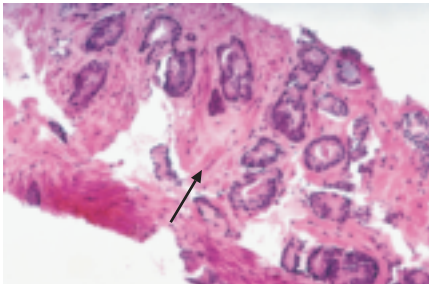


Fig. 5.49 Biopsie de la prostate présentant un foyer (flèche) d'adénocarcinome moyennement différencié ayant une architecture tubulaire.

dans la circulation. Les études portant sur la taille, la vasectomie, l'activité sexuelle et le tabagisme comme facteurs de risque ont eu jusque là des résultats équivoques peu concluants.

Un régime alimentaire caractéristique des pays asiatiques comme ceux du Japon et de la Chine, avec peu d'apports en graisse et par conséquent, un faible poids corporel, accompagné d'un apport relativement élevé en phyto-œstrogènes (encadré :

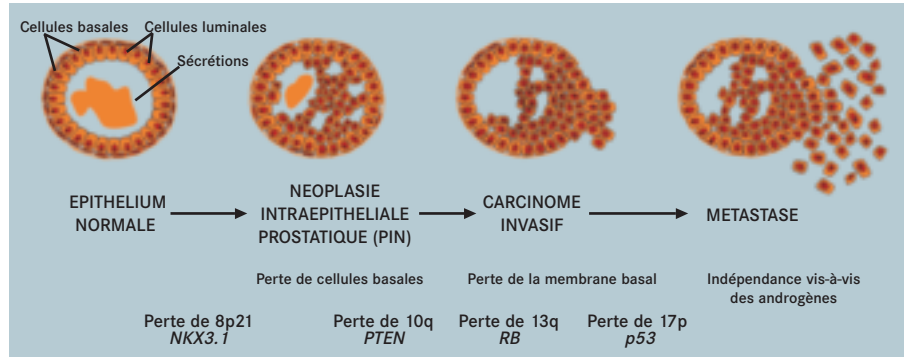


Fig. 5.50 Les stades de progression du cancer de la prostate sont corrélés à la perte de régions chromosomiques spécifiques et de gènes candidats suppresseurs de tumeur.

Les Phyto-œstrogènes et la prévention du cancer, p. 78) pourrait constituer un moyen de limiter la croissance et la progression du cancer de la prostate. Une stratégie préventive consisterait à augmenter l'apport en phytoœstro-gènes, essentiellement en isoflavonoïdes, lignanes et peut-être certains flavonoïdes [3]. Le nombre potentiel d'années de vie sauvées par des mesures de prévention du cancer de la prostate pourrait être moindre que pour des cancers apparaissant plus tôt au cours de la vie, mais le nombre d'homme atteints par cette maladie dans le monde justifie que l'on se consacre à cet effort de prévention (*Dépistage du cancer de la prostate*, p. 162).

Détection

La présence de symptômes affectant l'appareil urinaire inférieur (par exemple difficultés à uriner, besoins fréquents) au-delà de l'âge de 50 ans est principalement due à une hypertrophie prostatique bénigne concomitante. Un cancer latent peut évoluer vers un adénocarcinome, qui peut infiltrer les organes génito-urinaires locaux et donner lieu à des métastases à distance, en particulier osseuses. Le toucher rectal est la manière la plus simple de détecter des anomalies anatomiques de la prostate et une asymétrie avec induration indique un cancer de la prostate. Des concentrations accrues de PSA peuvent confirmer les soupçons et orienter sur une biopsie guidée par échographie, une fois que le patient aura été informé des conséquences de ces deux procédures

médicales [4]. La bonne pratique clinique exige un diagnostic différentiel pour les patients symptomatiques (analyse des données cliniques visant à déterminer la nature spécifique de la maladie) alors que les patients asymptomatiques, en particulier au-delà de 70 ans, doivent être conseillés à propos des avantages et des inconvénients d'une poursuite des examens et du traitement. L'imagerie ne fournit aucun avantage supplémentaire pour confirmer la suspicion de cancer de la prostate. Les biopsies transrectales guidées par échographie permettent d'établir les dimensions de la prostate et de localiser efficacement les six biopsies habituelles (Fig. 5.47). Les examens radiologiques, comme la tomодensitométrie, l'IRM et en particulier les examens osseux, sont réalisés uniquement afin de déterminer le stade d'un cancer diagnostiqué. Les immunoprotéines radiomarquées pourraient aussi offrir une amélioration potentielle de l'imagerie.

Pathologie et génétique

Le cancer de la prostate est une forme de néoplasie à croissance lente mais continue, présente sous sa forme préclinique chez l'homme dès l'âge de 30 ans, qui reste latente pendant 20 ans avant de progresser vers le cancer clinique malin agressif dont l'incidence maximale est généralement atteinte au cours de la septième décennie de vie. On pense que la néoplasie intraépithéliale prostatique (Fig. 5.48) représente le précurseur du cancer de la prostate. Les termes cancer de la prostate en microfoyers, latent ou

incident, sont utilisés pour décrire de petites tumeurs histologiques détectées à l'autopsie ou dans des échantillons prélevés par chirurgie, dont la prévalence est corrélée à l'âge. Les études de Sakr [5] ont attiré l'attention sur l'incidence relativement élevée de ces cancers microscopiques avant l'âge de 50 ans.

La plupart des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (Fig. 5.49), généralement hétérogènes, qui se développent principalement dans la zone périphérique de la prostate. Un cancer clinique a un volume de plus de 0,5 cm³ et il est moins bien différencié que les cancers latents. Une croissance lente avec des temps de doublement longs ainsi qu'une dé-différenciation au cours du temps, même aux stades avancés de la maladie, sont caractéristiques du cancer de la prostate [3]. Les stades de progression sont associés à des altérations génétiques spécifiques.

On estime que jusqu'à 10 % de tous les cas de cancer de la prostate peuvent être héréditaires. Deux locus de prédisposition génétique familiale ont été cartographiés à ce jour sur le chromosome X et sur le chromosome 1p [6]. Le cancer de la prostate est génétiquement instable et ses mutations génomiques peuvent être divisées en cinq types majeurs : modifications de séquence subtiles, altérations du nombre de chromosomes (aneuploïdie), translocations chromosomiques, amplifications de gènes et délétions alléliques. Les protéines supprimeuses de croissance tumorale comme p53 et bcl-2 sont actuellement en cours d'évaluation afin de déterminer leur valeur pronostique, en même temps qu'une large gamme d'autres altérations génétiques [7-9].

Traitement

La différence spectaculaire entre le cancer de la prostate localisé curable et l'atteinte incurable à un stade avancé a suscité des controverses importantes concernant l'impact du diagnostic précoce et du traitement adéquat. Pour une atteinte localisée, affectant des patients ayant une espérance de vie raisonnable, la guérison constitue l'objectif ultime [10]. La prostatectomie radiale (prostatectomie rétropubienne, périnéale ou laparoscopique) est habituellement recommandée pour les patients ayant une

espérance de vie supérieure à 10 ans. Bien que le taux de guérison soit très élevé, les effets secondaires peuvent inclure l'incontinence (2-10 %) et l'impuissance (30-90 %). En raison de l'incapacité à produire du sperme qui en résulte, on peut informer les hommes souhaitant avoir des enfants sur la possibilité de conserver du sperme dans une banque. La radiothérapie est efficace et peut être recommandée aux patients inopérables. La proctite (inflammation du rectum) est cependant un effet secondaire courant de la radiothérapie externe classique (elle survient sous une forme sévère chez 3 à 5 % des patients), de même que les troubles de l'érection (6-84 %) [11]. La radiothérapie conformationnelle ou la brachythérapie sont d'autres traitements possibles. Un cancer localement avancé est fréquemment traité par l'association d'un traitement endocrinien et d'une radiothérapie, tandis que le traitement endocrinien constitue la base pour l'atteinte métastatique. Ce traitement endocrinien peut comprendre des agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante, des anti-androgènes ou une orchidectomie. Le choix initial du traitement sera optimal après que le patient ait été conseillé et lorsqu'il est possible de s'appuyer sur une équipe pluridis-

ciplinaire. Le traitement endocrinien permet presque systématiquement d'obtenir une rémission temporaire de la maladie, suivie d'une récurrence et du développement d'un cancer ne répondant pas au traitement endocrinien. Ce type de maladie exige une prise en charge agressive mais compatissante, selon l'état de santé général du patient. Il sera cependant essentiel de poursuivre les recherches afin d'établir le traitement optimal spécifique pour chaque patient.

Le stade et le degré déterminent l'issue de la maladie, qu'elle soit localisée ou avancée. Le facteur limitant la guérison est la présence d'une extension hors de la prostate, qui accompagne souvent le traitement chirurgical en raison de l'incertitude de la détection d'une perforation extra-capsulaire avant l'opération. Le système TNM (encadré : *Classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126) est universellement reconnu. La différenciation ou degré de la tumeur est un facteur pronostique dominant bien reconnu qui prédit l'issue de la maladie à tous les stades, indépendamment du traitement administré. Le système de notation du grade de Gleason est maintenant largement accepté comme moyen d'évaluer le degré histologique de différenciation. Les

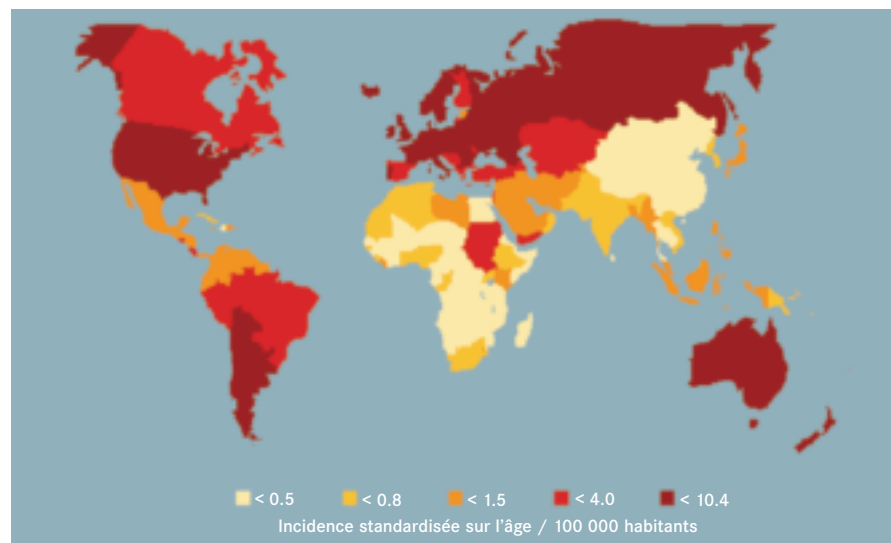


Fig. 5.51 Incidence mondiale du cancer du testicule. Les taux les plus élevés s'observent dans les populations blanches aisées.

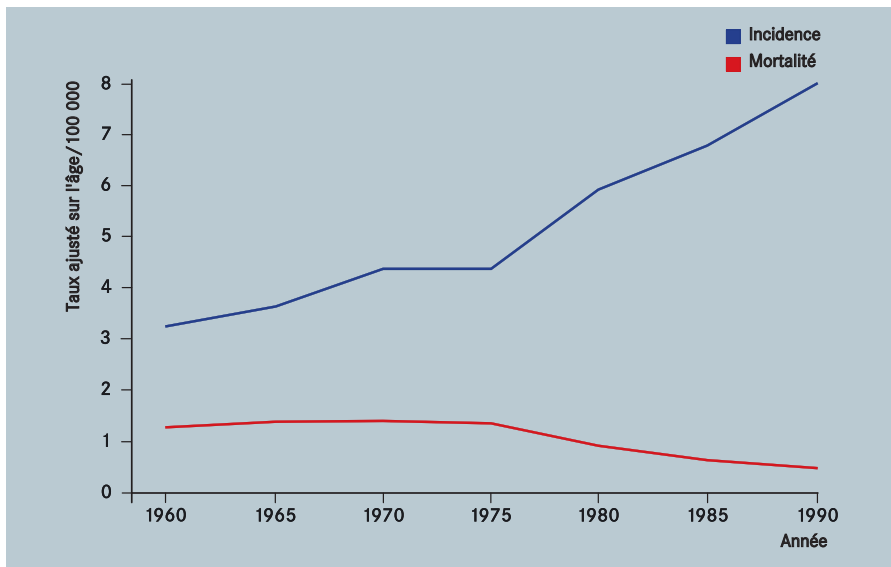


Fig. 5.52 Tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer du testicule en Norvège, de 1960 à 1990. L'incidence a significativement augmenté alors que la mortalité a diminué grâce à l'efficacité de la chimiothérapie

concentrations sériques de PSA et la taille de la tumeur sont des indications précieuses ; d'autres facteurs de pronostic prometteurs incluent les kallikréines, la densité de microvaisseaux, les facteurs de croissance épidermique et les récepteurs androgènes. En réglant ou en intégrant les différents facteurs de pronostic dans un nomogramme ou en réalisant une analyse par un système artificiel de réseau neural, on pourra à l'avenir obtenir de meilleures probabilités pour chaque patient [12].

La durée de la survie après diagnostic est significativement plus importante dans les pays à risque élevé (80 % aux Etats-Unis contre 40 % dans les pays développés), bien que ce pronostic plus favorable puisse être dû au nombre plus important de cancers latents détectés par les procédures de dépistage dans ces pays.

LE CANCER DU TESTICULE

Définition

Les tumeurs malignes les plus courantes du testicule (>90 %) sont des tumeurs germinales, classifiées comme séminomes ou non-séminomes. Parmi les tumeurs testiculaires moins courantes, on compte les tumeurs des cellules interstitielles du testicule, les tumeurs de

Sertoli, le rhabdomyosarcome et, chez l'homme âgé, le lymphome non hodgkinien.

Epidémiologie

Le cancer du testicule représente 1,5 % de la totalité des cancers chez l'homme dans les populations les plus nettement touchées et environ 0,5 % ailleurs. Environ 49 300 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde. Une augmentation rapide de l'incidence a été observée dans la plupart des pays, au point que, dans certaines populations, le cancer du testicule est l'affection maligne la plus courante chez l'homme, de 15 à 34 ans. Les raisons de cette tendance ne sont pas vraiment comprises, bien qu'une amélioration des procédures de diagnostic puisse en être partiellement responsable. L'incidence la plus forte s'observe en Europe centrale (Danemark, Norvège et Allemagne) et généralement dans les populations blanches des pays développés (Fig. 5.51). Aux Etats-Unis et en Europe occidentale, l'incidence des tumeurs germinales est 1 pour 500 ou 15-20 pour 100 000 hommes par an. L'incidence est faible en Afrique et en Asie, y compris au Japon, Israël étant le seul pays présentant un taux intermédiaire. Le cancer du testicule peut survenir à tout

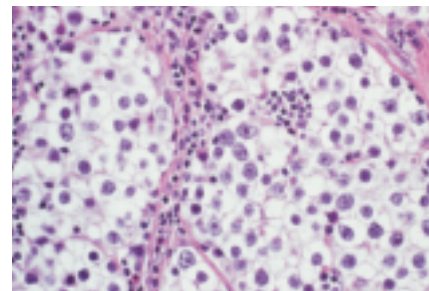


Fig. 5.53 Histologie d'un séminome présentant des cellules uniformes ressemblant à des cellules germinales primitives, de grands noyaux vésiculaires et un cytoplasme transparent riche en glycogène. Noter les infiltrats lymphocytaires disséminés.

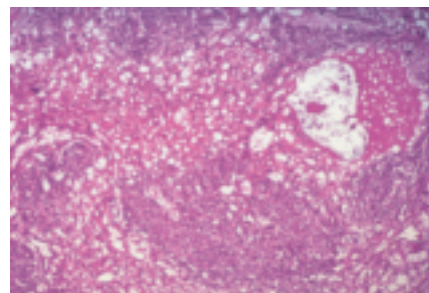


Fig. 5.54 Carcinome embryonnaire caractérisé par une prolifération pleiomorphe contenant des structures glandulaires.

âge. Le risque est maximal au cours des troisième et quatrième décennies de vie et décline après l'âge de 50 ans ; l'âge médian lors du diagnostic d'un non-séminome testiculaire est de 24 ans, et lors du diagnostic du séminome testiculaire, il est de 34 ans. La mortalité a nettement décliné depuis l'introduction du cisplatine comme base de la chimiothérapie, au milieu des années 1970.

Etiologie

Aucune cause environnementale générale pertinente du cancer du testicule n'a été établie. Il y a une incidence accrue de la maladie chez les sujets ayant un antécédent de testicule non descendu, de féminisation testiculaire, ainsi que chez les sujets ayant un antécédent familial de cancer du testicule. L'exposition *in utero* à des œstrogènes exogènes pourrait augmenter le risque de cancer testiculaire en raison d'une incidence accrue de cryptorchidie et de dysgénésie. Un antécédent d'exposition

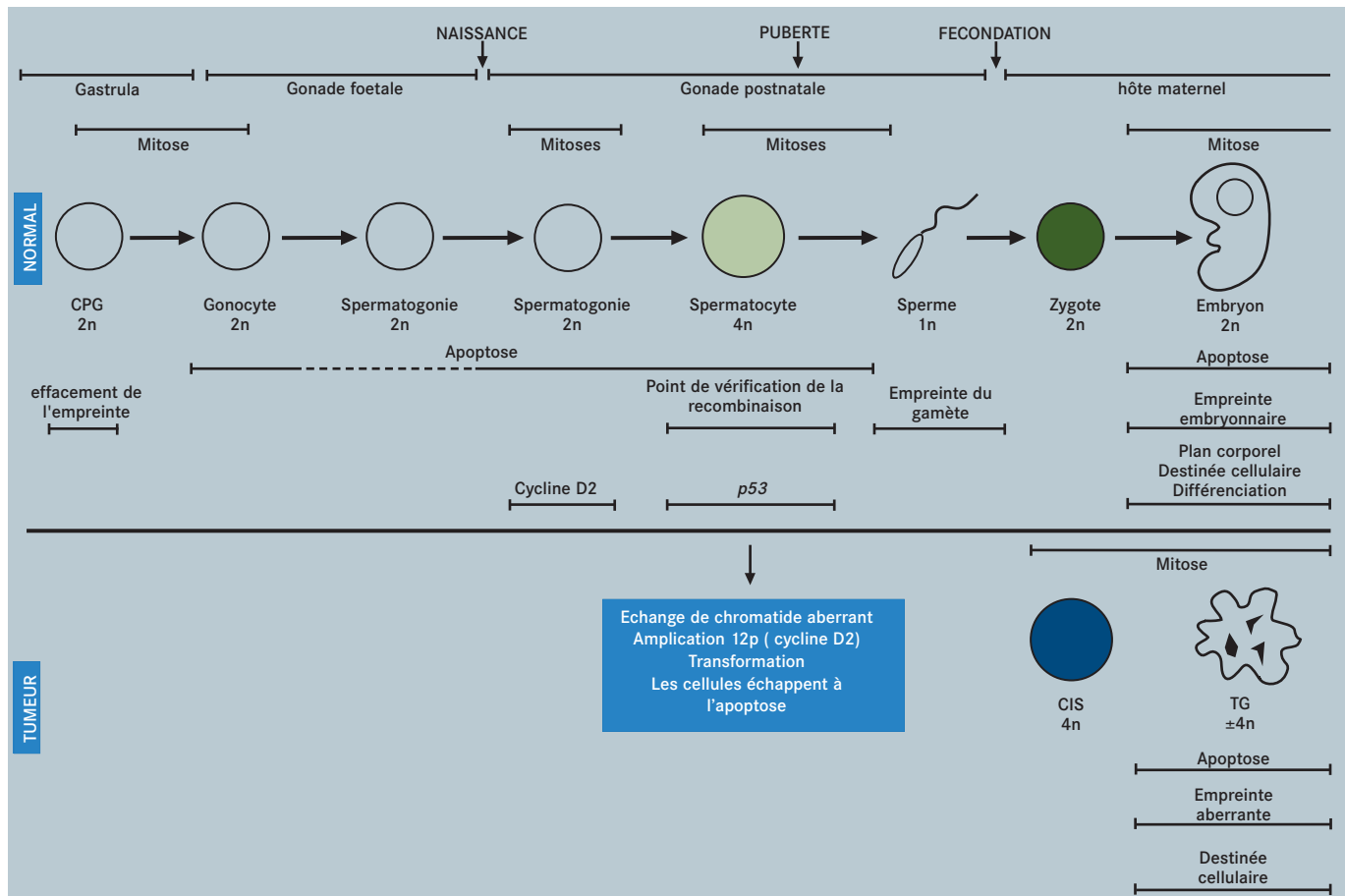


Fig. 5.55 Développement normal et néoplasique de la cellule germinale mâle. La division d'une cellule souche, le spermatocyte (4n), produit 4 cellules germinales dotées chacune d'un groupe de chromosomes (1n). La fusion de l'œuf et du sperme pour former le zygote double le nombre de chromosomes (2n). Un développement aberrant peut produire une cellule ayant un nombre double de chromosomes (4n). CIS = carcinome *in situ*, TG = tumeur de cellule germinale, CGP = cellule germinale primordiale.

maternelle au diéthylstilbestrol est associé à un risque relatif pouvant être augmenté jusqu'à 5,3 fois [13]. Le cancer du testicule est plus courant dans les groupes socio-économiques plus élevés. Il semble que les facteurs hormonaux et génétiques soient importants, mais à l'heure actuelle non élucidés ; d'autres facteurs pourraient inclure l'influence de la chaleur [14].

Détection

La plupart des patients avec une tumeur germinale testiculaire présentent un œdème indolore ou un nodule sur le testicule. Ce cancer se manifeste également par des lombalgies (dues à une métastase rétropéritonéale), une hémoptysie (conséquence à

des métastases pulmonaires) et une gynécomastie (développement excessif des glandes mammaires chez l'homme). Le diagnostic repose sur l'examen clinique, l'échographie et la biopsie. Chez les patients atteints de non-séminomes, les marqueurs tumoraux sériques alpha-fœtoprotéine et/ou gonadotrophine chorionique humaine sont élevés chez 80 % des patients ayant une atteinte disséminée et chez 50 % au stade précoce de la maladie. Les patients atteints de séminome testiculaire peuvent présenter des concentrations modérément élevées de gonadotrophine chorionique humaine et de déshydrogénase lactique.

Il n'existe aucun test de dépistage fiable du cancer du testicule. En raison de sa faible

incidence et de son taux de guérison élevé, les recommandations concernant l'auto-examen des testicules et l'impact de l'auto-évaluation sont controversées.

Pathologie et génétique

Environ 90 % des atteintes malignes du testicule proviennent des cellules germinales. Ces tumeurs sont classées comme des séminomes (40 %) (Fig. 5.53) ou comme des non-séminomes, qui englobent des tumeurs embryonnaires (20 à 25%) (Fig. 5.54), des tératomes (25 à 30%) et des chorio-carcinomes (1%). Les tumeurs germinales peuvent aussi provenir de sites primitifs extra-gonadiques. Les tumeurs germinales ovariennes chez la jeune femme

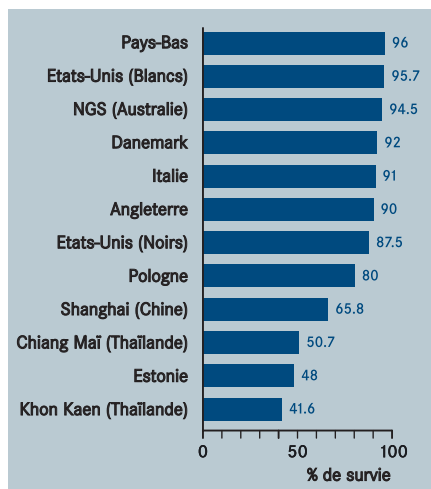


Fig. 5.56 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du testicule.

partagent des caractéristiques cliniques et les approches de traitement des tumeurs des cellules germinales mâles. Les tumeurs germinales sont fréquemment associées à la présence de l'isochromosome 12p (chromosome 12 anormal doté de deux bras courts identiques), une région contenant le gène de la cycline D2 [15]. L'initiation d'une tumeur germinale s'associe à diverses aberrations du développement normal de la cellule germinale (Fig. 5.55).

Traitement

Le traitement actuel des tumeurs germinales devrait donner des taux de guérison moyens dépassant les 95 %, et même 80 % des patients ayant des métastases répondent à la chimiothérapie, à la radiothérapie et à la chirurgie (Fig. 5.56). Cependant, la survie, dans les pays en développement, n'est que de 42 à 61 %, ces chiffres indiquant un accès limité à un traitement adéquat [13].

Séminome

Le stade I, limité au testicule, est traité par radiothérapie post-opératoire des ganglions rétro-péritonéaux, ce qui réduit le risque de récurrence d'environ 20 % à 2 %. Les patients ayant une récurrence, soit pendant la surveillance soit après la radiothérapie, sont guéris de manière fiable par chimiothérapie ou radiothérapie au moment de la récurrence. Des concentrations normales

d'alpha-fœtoprotéine, la présence de gonadotrophine chorionique humaine ou de déshydrogénase lactique sont de bons facteurs de pronostic. Les patients ayant une atteinte abdominale dans le cadre d'un séminome doivent suivre soit une radiothérapie (volume de la lésion <5 cm) soit une chimiothérapie primaire (volume de la lésion >5 cm).

Non-séminome

Les patients atteints d'un non-séminome local limité au testicule doivent se voir proposer soit une surveillance agressive soit une dissection des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux avec préservation des nerfs. La surveillance exige des radiographies du thorax mensuelles et le dosage des marqueurs, ainsi que des tomographies abdominales tous les deux mois pendant un an. Au cours de la deuxième année suivant le diagnostic, les radiographies du thorax et le dosage des marqueurs tumoraux doivent être pratiqués tous les six mois et la tomographie tous les trois mois. Les facteurs de bon pronostic incluent de faibles concentrations d'alpha-fœtoprotéine (< 1 000 ng/ml), de gonadotrophine chorionique humaine (< 5 000 UI/l) et de déshydrogénase lactique (< 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Environ 30 % des patients sous surveillance présentent une récurrence et sont guéris de manière fiable par chimiothérapie. La dissection des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux a une valeur diagnostique et thérapeutique. Elle élimine également la nécessité de procéder à une imagerie abdominale pendant le suivi.

Les patients présentant une atteinte abdominale d'un non-séminome doivent subir une dissection des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux (lésion < 2 cm) ou une chimiothérapie de première intention (lésion > 2 cm). Les patients subissant une dissection des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux et dont les ganglions se révèlent positifs peuvent envisager deux cycles de chimiothérapie adjuvante (taux de guérison de 100 %).

Tumeurs germinales disséminées

Les lignes directrices pour le traitement des tumeurs germinales disséminées (sémi-

nomes et non-séminomes) sont conduites par l'index pronostique de l'international IGCC (International Germ Cell Consensus). Les patients présentant un non-séminome à faible risque (56 % des cas) ou un séminome (90 % des cas) doivent suivre trois cycles de chimiothérapie associant bléomycine, étoposide et cisplatine (BEP). Le taux de guérison est d'environ 90 à 95 %. Les patients ayant une atteinte de risque intermédiaire ou élevé doivent suivre quatre cycles de BEP, avec un taux de guérison attendu de 75 % et 50 % respectivement.

On doit envisager une résection de toute atteinte résiduelle après la chimiothérapie pour les patients ayant un non-séminome et présentant des concentrations sériques normalisées des marqueurs tumoraux, ainsi que des anomalies radiographiques résiduelles. Un tératome (tumeur maligne contenant divers tissus embryonnaires, comme de l'os, du muscle, du cartilage, des nerfs, des bourgeons dentaires) et un cancer persistant sont fréquents dans ce contexte. A l'inverse, les patients atteints de séminome et présentant des masses résiduelles après chimiothérapie seront simplement observés puisque, dans cette situation, le tératome et le cancer résiduel sont rares.

Les patients présentant une récurrence après chimiothérapie peuvent toujours être guéris. Une chimiothérapie de rattrapage associant la vinblastine, l'ifosamide et le cisplatine guérit environ 25 % de ces patients.

REFERENCES

1. Stanford JL, Damber JE, Fair WR, Sancho-Garnier H, Griffiths K, Gu FL, Kiemeny LA (2000) Epidemiology of prostate cancer. In: Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L eds, *Prostate cancer*, Health Publication Ltd, UK, 21-55 .
2. von Eschenbach AC (1996) The biologic dilemma of early carcinoma of the prostate. *Cancer*, 78: 326-329.
3. Griffiths K, Denis LJ, Turkes A (2001) *Oestrogens, phyto-oestrogens and the pathogenesis of prostatic disease*. London, Martin Dunitz Publishers.
4. Dunn IB, Kirk D (2000) Legal pitfalls in the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int*, 86: 304-307.
5. Sakr WA (1999) Prostatic intraepithelial neoplasia: A marker for high-risk groups and a potential target for chemoprevention. *Eur Urol*, 35: 474-478.
6. Abate-Shen C, Shen MM (2000) Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev*, 14: 2410-2434.
7. Ozen M, Hopwood VL, Johnston DA, Babaian RJ, Logothetis CJ, von Eschenbach AC, Pathak S (1999) Aneuploidy index in blood: a potential marker for early onset, androgen response, and metastasis in human prostate cancer. *Urology*, 53: 381-385.
8. Navone NM, Labate ME, Troncoso P, Pisters LL, Conti CJ, von Eschenbach AC, Logothetis CJ (1999) *p53* mutations in prostate cancer bone metastases suggest that

selected *p53* mutants in the primary site define foci with metastatic potential. *J Urol*, 161: 304-308.

9. Ozen M, Hopwood VL, Balbay MD, Johnston DA, Babaian RJ, Logothetis CJ, von Eschenbach AC, Pathak S (2000) Correlation of non-random chromosomal aberrations in lymphocytes of prostate cancer patients with specific clinical parameters. *Int J Oncol*, 17: 113-117.
10. Lu-Yao GL, Yao SL (1997) Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet*, 349: 906-910.
11. Incrocci L, Slob AK, Levendag PC (2002) Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52: 681-693.
12. Denis L, Murphy GP (2000) Cancer of the Prostate. In: Pollock RE ed., *UICC Manual of Clinical Oncology*, New York, Wiley-Liss, 563-574.
13. Noss M, Klotz L (1998) Male urogenital cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 213-222.
14. Oliver RT (2001) Testicular cancer. *Curr Opin Oncol*, 13: 191-198.
15. Chaganti RS, Houldsworth J (2000) Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res*, 60: 1475-1482.

SITES INTERNET

Pour généralistes : dépistage du cancer de la prostate : <http://www.sesahs.nsw.gov.au/publichealth/CancerControl/default.htm>

The Prostate Cancer Research Institute (USA): <http://www.prostate-cancer.org/>

NCI Prostate Cancer Homepage : <http://www.cancer.gov/prostate>

LES CANCERS DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

RESUME

- > Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus courant chez la femme dans le monde, avec plus de 470 000 nouveaux cas chaque année. Sur les 230 000 décès comptabilisés chaque année, plus de 80 % surviennent dans des pays en développement. Les taux de survie à cinq ans atteignent 70 %.
- > L'infection sexuellement transmissible par le virus du papillome humain est fondamentale pour le développement du cancer du col de l'utérus.
- > Le dépistage au sein de la population générale a fortement réduit la mortalité dans les pays développés.
- > Le cancer de l'endomètre touche les femmes après la ménopause dans les pays développés ; 188 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et l'obésité est un facteur de risque majeur.
- > Environ 190 000 cas de cancer des ovaires surviennent chaque année, principalement chez les femmes après la ménopause dans les pays développés ; les taux de survie à cinq ans sont d'environ 40 %.

CANCER DU COL DE L'UTERUS

Définition

La majorité des tumeurs épithéliales du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes (85 %). Les adénocarcinomes sont moins fréquents. La plupart des carcinomes du col de l'utérus apparaissent à la jonction entre l'épithélium cylindrique de l'endocol et l'épithélium squameux de l'exocol, site de changement métaplasique continu, en particulier *in utero*, à la puberté et au cours d'une première grossesse.

Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, derrière le cancer du sein ; environ 470 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. 80 % des cas de cancer du col de l'utérus surviennent dans les pays

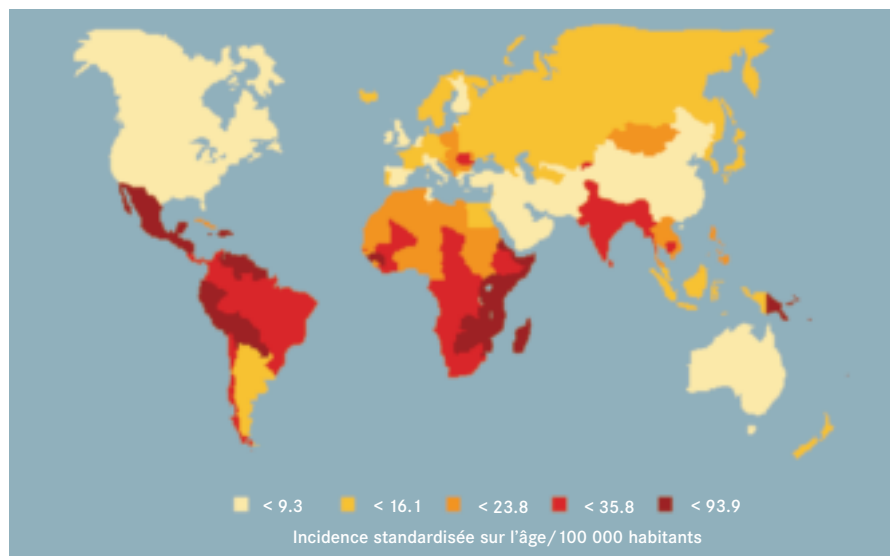


Fig. 5.57 Fardeau mondial du cancer du col de l'utérus. Noter les taux d'incidence élevés en Amérique Centrale et du Sud, en Afrique du Sud et en Inde. Aujourd'hui, plus de 80 % des cas de cancer du col de l'utérus surviennent dans des pays en développement.

en développement où, dans de nombreuses régions, il s'agit du cancer le plus courant chez la femme. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, en Afrique sub-saharienne, ainsi qu'en Asie méridionale et en Asie du Sud-Est (Fig. 5.57). Cependant, des taux très faibles sont observés en Chine et en Asie occidentale. Dans les pays développés, les taux d'incidence sont généralement faibles, les taux standardisés sur l'âge étant inférieurs à 15 pour 100 000, à l'exception de l'Europe de l'Est, où les taux d'incidence sont de 18 à 35 pour 100 000. L'incidence du cancer du col de l'utérus commence à s'élever entre 20 et 29 ans, puis elle augmente rapidement pour atteindre un pic entre 45 et 49 ans dans les populations européennes, souvent plus tard dans les pays en développement.

L'incidence et la mortalité ont nettement décliné au cours des 40 dernières années en Europe occidentale, aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande, principalement grâce à des programmes de dépistage étendus fondés sur

la cytologie cervicale exfoliatrice, classiquement grâce au test de Papanicolaou (*Dépistage du cancer du col de l'utérus*, p. 167). Néanmoins, dans plusieurs pays, notamment au Royaume-Uni, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Europe centrale, des augmentations du risque chez la femme jeune ont été observées, probablement en raison de différences dans l'exposition aux facteurs de risque. Ces modifications sont particulièrement évidentes pour les adénocarcinomes qui partagent dans une certaine mesure les agents étiologiques des carcinomes épidermoïdes, mais contre lesquels le dépistage cytologique ne permet pas de contrer l'augmentation du risque. Dans les pays en développement, la situation est moins nette, des taux élevés persistant dans certaines régions (Amérique latine, Inde, Afrique) et des déclinés étant observés ailleurs, plus particulièrement en Chine.

Etiologie

Des études épidémiologiques moléculaires ont montré que certains types de virus du papillome humain (VPH) constituent la



Fig. 5.58 Un groupe 'Healthy Women' (femmes en bonne santé) dans un village au Nigeria discute des avantages de l'utilisation de préservatifs pour empêcher les maladies sexuellement transmissibles.

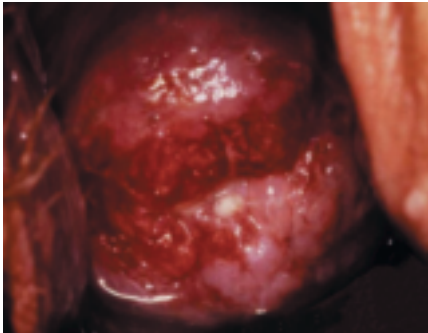


Fig. 5.59 Cancer invasif du col de l'utérus observé par inspection visuelle non assistée

cause centrale du cancer du col de l'utérus et de la néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) [1, 2, 3]. Il est désormais évident que les facteurs de risque bien établis associés au comportement sexuel, comme un nombre élevé de partenaires sexuels et un début précoce de l'activité sexuelle, reflètent simplement la probabilité d'une infection par le VPH. De l'ADN du VPH a été détecté dans pratiquement tous les échantillons de cancer du col de l'utérus [4, 5]. L'association du VPH au cancer du col de l'utérus est également forte pour les deux principaux types histologiques : carcinome épidermoïde et adénocarcinome. Plus de 100 types de VPH ont été identifiés et 40 d'entre eux environ peuvent infecter l'appareil génital (Tableau 5.2). Quinze de ces derniers ont été classés à haut risque (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82), trois probablement à haut risque (VPH 26, 53 et 66) et douze probablement à faible risque (VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 et

Classification phylogénétique	Classification épidémiologique	
	Haut risque	Faible risque
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, *53, *66*	70
Faible risque	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

* La classification épidémiologique de ces types comme types probables à risque élevé est fondée sur zéro témoin et un à trois cas positifs.

Tableau 5.2 Classification phylogénétique et épidémiologique des types de VPH. Munoz et coll. *N Engl J Med* 348:518-527 (2003)

CP6108) [1, 4, 6]. Cependant, comme une petite partie seulement des femmes infectées par le VPH finit par développer un cancer du col de l'utérus, il existe sans doute d'autres facteurs exogènes ou endogènes qui, agissant en relation avec le VPH, influencent la progression de l'infection cervicale vers un cancer. L'estimation du rôle de ces co-facteurs nécessite de prendre en compte l'effet central et marqué du VPH. Une revue d'études répondant à cette exigence a révélé qu'une parité élevée, le tabagisme et l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux constituent des co-facteurs augmentant le risque de cancer du col de l'utérus. On étudie actuellement le rôle d'autres co-facteurs comme le virus herpès simplex type 2 (VHS-2), l'infection par *Chlamydia trachomatis*, le VIH et d'autres causes d'immunodépression, certains déficits nutritionnels et une prédisposition génétique.

Détection

Il est possible de détecter des modifications précoces du col de l'utérus, en particulier une néoplasie cervicale intraépithéliale, des années avant qu'un cancer invasif ne se développe ; ceci constitue la base de l'efficacité du dépistage cytotologique pour la prévention secondaire. Le diagnostic du cancer du col de l'utérus se fait grâce à l'examen d'échantillons cytotologiques prélevés sur l'endocol à l'aide d'une brosse de type Cytobrush® et sur l'exocol à l'aide d'une spatule d'Ayre (test de Papanicolaou ou frottis exocervical [7]. Un échantillon de

tissu peut aussi être obtenu par biopsie sous contrôle colposcopique, ou éventuellement par excision électrochirurgicale à l'anse. Au cours du dépistage, les faux négatifs sont

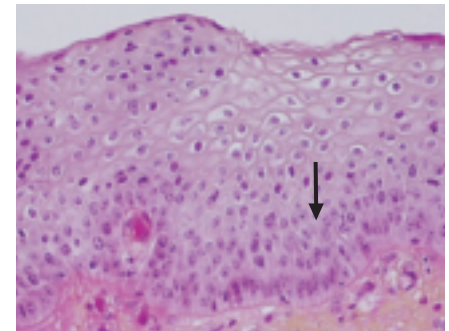


Fig. 5.60 Histologie d'une néoplasie cervicale intraépithéliale de stade I (CIN 1). Noter que les cellules dysplasiques (flèche) sont limitées au tiers inférieur de l'épithélium.

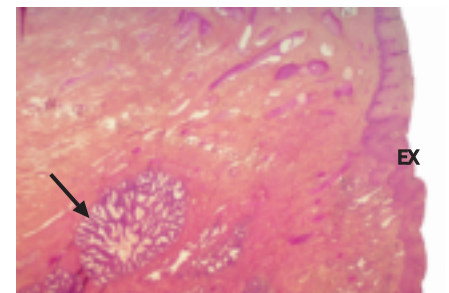


Fig. 5.61 Adénocarcinome mucineux bien différencié (flèche) présentant une architecture papillaire se développant à partir de la muqueuse endocervicale, en profondeur sous l'épithélium squameux normal de la muqueuse exocervicale (EX).

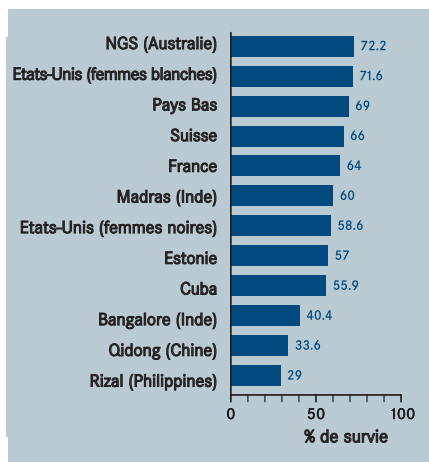


Fig. 5.62 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du col de l'utérus.

courants ; c'est pourquoi toutes les lésions suspectes sont évaluées. Si un cancer clinique est évident, un échantillon prélevé par biopsie à l'emporte-pièce est examiné. Les patientes présentant un frottis cervical anormal sans lésion visible doivent subir une coloscopie et une biopsie. Le diagnostic de carcinome micro-invasif repose sur une biopsie conique ou l'examen pathologique d'un échantillon d'hystérectomie. Le cancer du col de l'utérus a tendance à ne pas produire de symptômes aux stades précoces. Ce n'est que lorsqu'une atteinte invasive est établie que des symptômes comme des saignements vaginaux, des pertes et des douleurs apparaissent.

Des lombalgies, un œdème des membres inférieurs, un rein ne fonctionnant plus (obstruction de l'uretère), une invasion des branches nerveuses sacrées ou une extension extranodale et une atteinte des veines et des vaisseaux lymphatiques de la paroi pelvienne suggèrent un stade avancé du carcinome [6]. En cas de maladie invasive, des examens sont entrepris pour déterminer la présence éventuelle de métastases : radiographie du thorax, numération globulaire et chimie sérique. On utilise l'urographie intraveineuse pour rechercher une possible obstruction urinaire ; la tomographie abdominale et l'IRM sont utilisées pour déterminer l'étendue et mesurer la tumeur, respectivement. La cytoscopie et la sigmoïdoscopie sont nécessaires en cas d'extension antérieure ou postérieure.

Pathologie et génétique

Les lésions précurseurs du col sont couramment classifiées à l'aide de la terminologie du diagnostic histologique. Ainsi, une dysplasie légère est catégorisée comme néoplasie cervicale intraépithéliale CIN I, une dysplasie modérée comme CIN II et une dysplasie sévère comme CIN III. Cependant, la terminologie récente des lésions précurseurs du col les classe comme lésions intraépithéliales épidermoïdes de bas grade (dysplasie légère, habituellement diploïde ou polyplloïde, associée à divers types de VPH) à élevées (associées avec un type de VPH à risque intermédiaire ou élevé, classiquement dysplasie modérée ou sévère aneuploïde, ou carcinome *in situ*) [6]. L'adénocarcinome *in situ* est l'un des précurseurs de l'adénocarcinome invasif. Il est parfois difficile à diagnostiquer, n'étant souvent pas détecté par le test de Papanicolaou [8].

Les carcinomes épidermoïdes peuvent être des carcinomes à grandes cellules non kératinisants ou kératinisants ou une variante moins courante, comme le carcinome verruqueux bien différencié. La prévalence mondiale des adénocarcinomes du col de l'utérus est passé de 5 % entre 1950 et 1960 à 20 à 25 % de l'ensemble des tumeurs cervicales [6]. Le type le plus courant est l'adénocarcinome mucineux, qui peut être intestinal, endocervical ou en cellule en bague à chaton ; vient ensuite l'adénocarcinome endométrioïde. Un autre type de tumeur épithéliale est un mélange de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes. Après infection, le génome du VPH des types à haut risque s'intègre de manière stable dans l'ADN de l'hôte, souvent à proximité d'oncogènes cellulaires comme *C-MYC* et *N-MYC*, ou dans des séquences régulatrices, comme les gènes codant pour les facteurs de transcription Erg et Ets-2 [9]. L'observation selon laquelle de faibles fréquences de mutations du gène *p53* s'observent dans des tumeurs associées au VPH reflète probablement la capacité de la protéine virale E6 à inactiver de manière fonctionnelle la protéine p53. Un certain nombre de marqueurs moléculaires du cancer du col de l'utérus sont actuellement en cours d'étude préliminaire, y compris la télomérase (encadré :

Télomères et télomérase, p. 109), qui semble être exprimée dans la plupart des néoplasies épithéliales cervicales, et *KRAS* (des mutations ayant été détectées dans l'ADN extrait de prélèvements cervicaux par aspiration) [10]. La perte d'hétérozygotie sur le chromosome 3p a été observée dans des lésions invasives et pré-invasives [11], ce qui suggère la présence d'un gène suppresseur de tumeur ; le gène *FHIT* (Fragile Histidine Triad) a été cartographié sur 3p14.2 (site d'intégration supposé du VPH fréquemment altéré dans le cancer du col de l'utérus).

Traitement

Les néoplasmes cervicaux intraépithéliaux peuvent être traités par excision locale (électrode à l'anse, conisation au laser ou au scalpel) ou par destruction (vaporisation au laser, résection à l'anse diathermique ou cryocautérisation). Les méthodes ne produisant pas d'échantillon de tissu pour l'histologie peuvent entraîner l'ablation d'un adénocarcinome *in situ* non détecté ou d'un carcinome micro-invasif [12]. Des récurrences ou une atteinte résiduelle persistante peuvent cependant survenir.

Pour le carcinome invasif de stade précoce, lorsque le cancer est confiné au col de l'utérus ou s'étend dans la partie supérieure du vagin, la chirurgie et la radiothérapie sont les principales options de traitement. On utilise habituellement la radiothérapie pour les patientes à un stade avancé et la radiothérapie externe initialement pour les patientes présentant des tumeurs volumineuses. L'utilisation d'une source intracavitaire de radium est remplacée par le césium-137, considéré plus sûr. La radiothérapie peut être pratiquée en post-opératoire sur les patientes présentant un risque élevé de récurrence (bien que les bénéfices n'en soient pas prouvés) [13].

Des métastases touchant les ganglions lymphatiques et ne pouvant être réséquées constituent un facteur de risque de persistance du cancer. Un carcinome invasif du col de l'utérus peut avoir une évolution progressive plus rapide chez les femmes séropositives pour le VIH. Malgré le traitement initial et parfois même malgré l'hystérectomie, une néoplasie intraépithéliale cervicale, voire un cancer invasif,

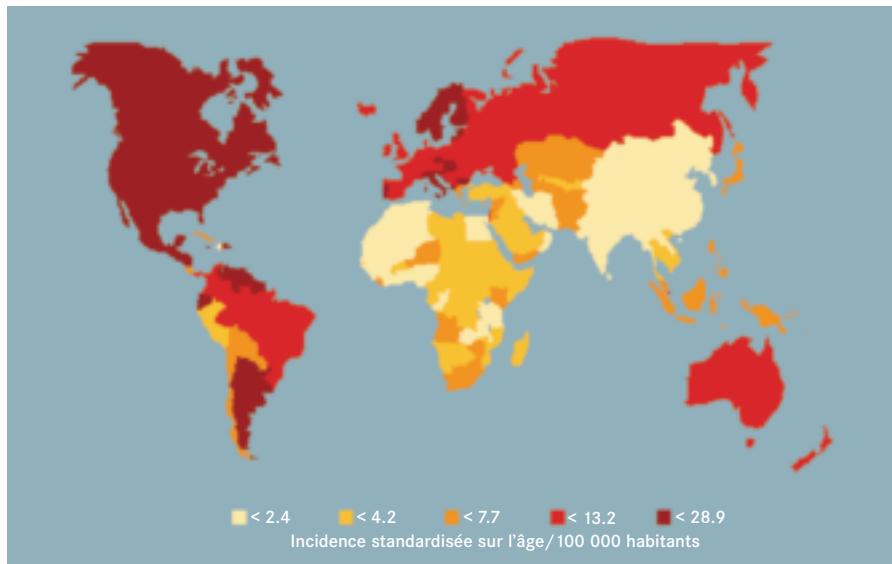


Fig. 5.63 Incidence mondiale du cancer de l'endomètre. Les populations riches sont les plus touchées.

peuvent toujours récidiver, ou bien une atteinte résiduelle peut persister. Les sites courants de récurrence sont les ganglions lymphatiques paraortiques, le foie, les poumons, l'abdomen, les os, le système nerveux central et les ganglions lymphatiques supraclaviculaires. Les récentes avancées du traitement incluent une brachythérapie à haute dose, l'affinement de la dose de traitement pour minimiser le taux d'échec et l'association de la chimiothérapie à la radiothérapie pour minimiser les échecs localement et à distance. Le traitement palliatif des patientes ayant un

cancer avancé ou métastatique peut consister en une combinaison de chimiothérapie à base de platine [14].

La survie en cas de cancer du col de l'utérus dépend du stade de la maladie, avec une survie à cinq ans de 70 à 85 % lorsque le cancer est localisé, contre moins de 10 % lorsqu'il s'étend à distance. Des différences importantes sont observées en fonction de l'âge et des caractéristiques ethniques ou socio-économiques, probablement à cause d'inégalités dans l'accès aux soins médicaux. Les taux de survie varient aussi selon les régions à tous les stades ; les taux de survie moyens sont de 49 % même dans les pays en développement où de nombreux cas sont détectés à un stade relativement avancé (Fig. 5.62). La survie la moins bonne est enregistrée en Europe de l'Est.

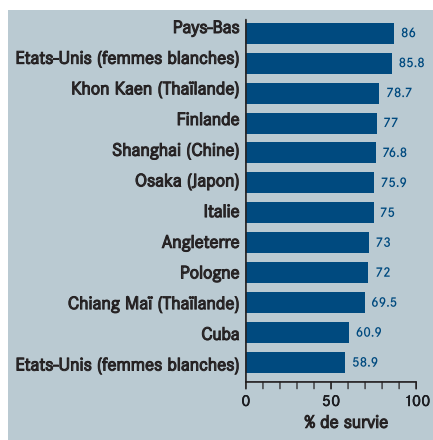


Fig. 5.65 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer de l'utérus.

CANCER DE L'UTERUS

Définition

Les tumeurs du corps utérin sont principalement des adénocarcinomes, se développant à partir de l'endomètre, ou du tissu revêtant l'utérus.

Epidémiologie

Le cancer de l'utérus est le septième cancer le plus fréquent chez la femme, avec 189 000 nouveaux cas et 45 000 décès chaque année dans le monde ; environ 60 % des cas surviennent dans les pays les plus développés. Les taux d'incidence les plus forts sont enregistrés aux Etats-Unis et au Canada et d'autres régions présentant des taux standardisés sur l'âge dépassant 10 pour 100 000 personnes englobent l'Europe, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, la partie méridionale de l'Amérique du Sud et les nations insulaires du Pacifique. On observe des taux faibles en Afrique et en Asie (Fig. 5.63).

Certains pays, comme les Etats-Unis et le Canada, présentent une diminution nette de l'incidence et de la mortalité liées au cancer de l'utérus, en particulier chez les jeunes femmes. En Europe, les taux semblent stables au sud et en diminution au nord. Le cancer de l'utérus touche principalement les femmes âgées, l'âge médian du début se situant autour de 60 ans ; environ 5 % des cas se développent avant 40 ans.

Etiologie

Le cancer de l'endomètre est lié à la vie reproductive, le risque étant accru chez les femmes nullipares et dont la ménopause est tardive (*Facteurs génésique et hormones*, p. 77). L'endomètre est un tissu réagissant aux hormones. En réponse aux œstrogènes on observe une croissance et une prolifération glandulaire de l'endomètre, et une maturation en réponse aux progestérones. Les œstrogènes exogènes, lors d'un traitement aux œstrogènes contre la ménopause ou

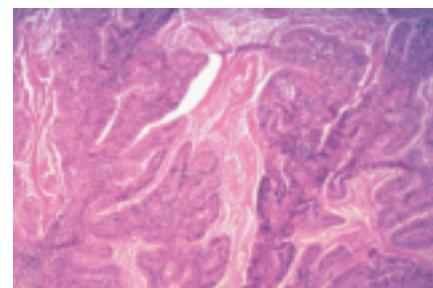


Fig. 5.64 Adénocarcinome de l'endomètre bien différencié sécrétant du mucus, doté d'une architecture glandulaire.

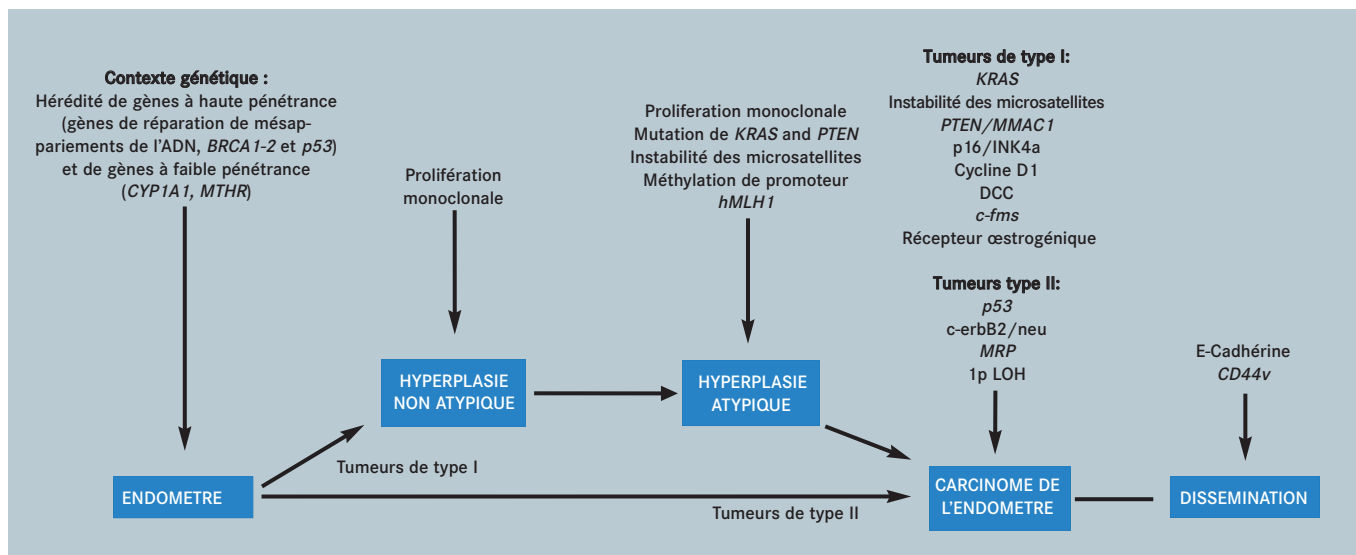


Fig. 5.66 Modèle génétique de tumorigenèse endométriale.

avant une ovariectomie augmentent le risque de cancer, alors que les contraceptifs oraux contenant une association œstrogène-progestérone l'abaissent. Les syndromes d'exposition endogène accrue à l'œstrogène, comme les folliculothécomes et l'ovaire polykystique, sont aussi associés à un risque accru. D'autres facteurs de risque incluent un antécédent de carcinome du côlon ou du sein. L'utilisation de tamoxifène comme agent thérapeutique ou de chimioprévention est un facteur de risque [15]. La maladie est nettement associée à l'obésité, au diabète et à l'hypertension.

Détection

Le signe le plus courant est la métrorragie (hémorragie utérine), particulièrement après la ménopause. Des hémorragies irrégulières ou post-ménopausiques constituent le signe d'appel chez 75 % des patientes au moins. Au moment du diagnostic, 75 % des patientes présentent une atteinte confinée à l'utérus, bien que jusqu'à 20 % des patientes ne manifestent pas de symptômes [16, 7].

D'autres signes sont liés à la présence d'une masse dans la partie inférieure de l'abdomen, comme une dysurie (mictions difficiles), une constipation ou des ballonnements. Le prélèvement d'échantillons de tissu de l'endomètre et du col, soit par biop-

sie, soit par dilatation-curetage, doit être effectué en cas de symptômes. L'échographie endovaginale et l'hystérocopie sont des compléments utiles pour le diagnostic d'une pathologie de l'endomètre.

Pathologie et génétique

L'adénocarcinome endométrioïde (Fig. 5.64) est l'histologie la plus couramment observée (60 à 65 %). Ce type de tumeur se caractérise par la disparition du stroma entre des glandes anormales présentant des replis de l'épithélium dans les lumières, une distribution anormale de la chromatine nucléaire, une augmentation de la taille du noyau, un degré variable de mitose. Il est associé à une nécrose et à une hémorragie [16]. Le carcinome adénoquameux, qui constitue 7 % des cas ou moins, est de mauvais pronostic. 5 à 10 % des carcinomes de l'endomètre sont des carcinomes utérins papillaires séreux, un type très agressif. Le carcinome à cellules claires est plus fréquent, lui, chez la femme âgée.

Le cancer de l'endomètre est un risque significatif pour les femmes souffrant du syndrome du cancer du colorectal sans polypose héréditaire (HNPCC) et du syndrome de Li-Fraumeni, en raison de mutations germinales des gènes de réparation des mésappariements et du gène p53, respectivement [17]. Il existe aussi une relation

entre une susceptibilité accrue au cancer de l'endomètre et une mutation par insertion de p53, un mutant rare du gène de la méthylène-tétrahydrofolate-réductase et certains variants de la lignée germinale du gène CYP1A1.

Les tumeurs de l'endomètre chez la femme avant ou pendant la ménopause et qui sont liées à l'œstrogène, avec un antécédent d'hyperplasie (hyperplasies adénomateuses et adénomateuses atypiques), ont un comportement stable (type II). Les tumeurs non endométrioïdes qui apparaissent chez la femme après la ménopause tendent à avoir un comportement agressif (type I). Un modèle des altérations génétiques impliquées dans la tumorigenèse du cancer de l'endomètre est en passe d'être caractérisé (Fig. 5.66). Les patientes présentant des lésions positives à l'œstrogène cytoplasmique et aux récepteurs œstrogéniques ont un meilleur taux de survie sans maladie que les patientes ne présentant pas de récepteurs identifiables [16]. Des mutations de PTEN sont associées à un pronostic plus favorable ; les tumeurs ayant des mutations PTEN tendent à avoir une histologie endométrioïde, à la différence des types séreux à cellules claires, et elles présentent moins de mutations de p53. L'aneuploïdie est associée à un mauvais pronostic, de

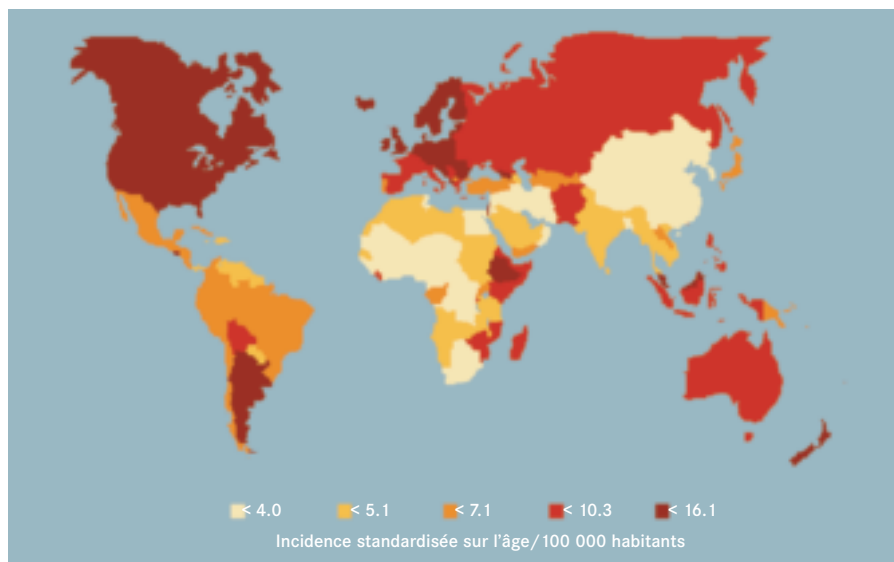


Fig. 5.67 Incidence mondiale du cancer des ovaires. Ce cancer prédomine dans les pays développés.

même que la surexpression de c-erbB2/neu et p53 ainsi que des mutations des codons 12 ou 13 du gène *KRAS*. Une diminution de l'expression de CD44 et de la E-cadhérine est associée aux métastases et à la profondeur de l'invasion du myomètre.

Traitement

Les lésions précancéreuses de l'endomètre et les tumeurs *in situ* sont traitées par une hystérectomie simple. Pour un carcinome franc, une hystérectomie abdominale complète et une salpingo-ovariectomie bilatérale (ablation des trompes de Fallope et des ovaires) constituent le traitement définitif, bien que l'adaptation du traitement aux besoins individuels soit importante. Plus de 50 % des récives surviennent au cours des deux premières années suivant l'intervention. C'est pourquoi un suivi régulier et fréquent est recommandé. Une radiothérapie post-opératoire est actuellement administrée aux patientes présentant un risque élevé de récive après l'opération. Dans les cas inopérables, la radiothérapie pelvienne, généralement par radiothérapie externe et irradiation intracavitaire, peut constituer le seul traitement [16].

Des niveaux élevés d'expression de la protéine MDR1 (multirésistance médica-

menteuse) ou de protéines associées dans un grand nombre de tumeurs de l'endomètre et dans les tissus endométriaux normaux, laissent penser qu'il existe un néoplasme intrinsèquement résistant à la chimiothérapie [18] (encadré : *Résistance à la chimiothérapie anti-cancéreuse*, p. 293). En fait, l'utilisation de la chimiothérapie est limitée aux patientes présentant un cancer métastasé avancé ou récidivant, bien que le cisplatine, la doxorubicine et le cyclophosphamide ou une association de méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine puissent produire des taux de réponse élevés et des rémissions prolongées. La réponse au traitement à haute doses de progestérone chez les patientes positives pour ce récepteur est d'environ 70 %. Le traitement substitutif aux œstrogènes est d'abord recommandé uniquement chez les patientes ayant une atteinte *in situ* ou des tumeurs de stade I à faible risque. La survie est habituellement bonne, globalement de 75 à 85 %, et peut atteindre 90 % pour les cancers localisés (Fig. 5.65), bien que certains éléments semblent indiquer que les femmes noires ont un pronostic de survie au carcinome de l'endomètre moins bon que les femmes blanches.

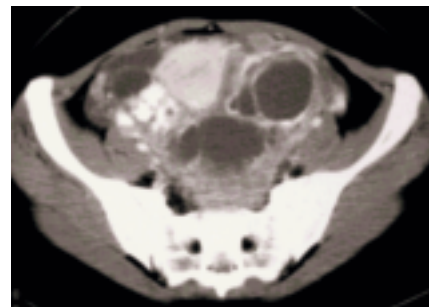


Fig. 5.68 Image par résonance magnétique (IRM) d'un carcinome ovarien de grande taille, partiellement kystique.

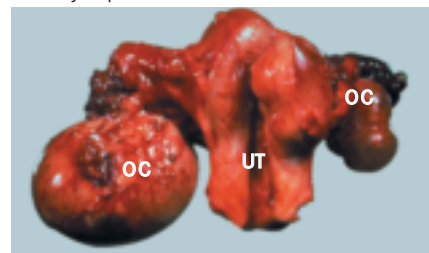


Fig. 5.69 Pièce opératoire d'un carcinome des ovaires bilatéral (OC). UT = utérus.

CANCER DES OVAIRES

Définition

La majorité des cancers des ovaires sont des carcinomes débutant à partir de l'épithélium de surface de l'ovaire.

Epidémiologie

On estime à environ 190 000 le nombre de nouveaux cas et à 114 000 le nombre de décès par cancer des ovaires chaque année. Les taux les plus élevés sont enregistrés en Scandinavie et en Europe de l'Est, aux Etats-Unis et au Canada. Des taux plus bas sont observés en Afrique et en Asie (Fig. 5.67).

Le risque de tumeurs épithéliales augmente avec l'âge ; elles touchent principalement les femmes pendant ou après la ménopause. Les tumeurs d'origine germinale ou embryonnaire sont plus fréquentes chez la femme jeune.

Etiologie

Bien que la plupart des cancers des ovaires soient sporadiques, un antécédent familial constitue le facteur de risque le plus important, pour ce cancer (5 à 10 %

des cas), le risque étant multiplié par quatre pour les femmes dont une parente au premier degré est touchée. Le cancer des ovaires est influencé par les hormones et par des facteurs liés à la reproduction (*Facteurs génésiques et hormones*, p. 77). Le risque est légèrement accru en cas de nulliparité et d'antécédent personnel de cancer du sein. Un risque moindre suit l'utilisation de contraceptifs oraux. A l'inverse, le traitement hormonal de l'infertilité augmente le risque, alors que le traitement à la ménopause ne s'associe qu'à un risque limité. Des règles précoces ou une ménopause tardive peuvent aussi augmenter légèrement le risque [18]. L'alimentation joue un

rôle, un risque accru étant lié à l'obésité et à la taille ainsi qu'à certains facteurs nutritionnels (par exemple lactose). Un antécédent d'inflammation pelvienne, de syndrome des ovaires polykystiques et d'endométriose est aussi associé à une augmentation du risque, alors que la ligature des trompes et l'hystérectomie peuvent abaisser le risque.

Détection

La grande majorité des patientes ayant un cancer ovarien épithélial consultent alors que la s'étend hors de l'ovaire et peut même atteindre le pelvis [19]. Les symptômes peuvent inclure une gêne abdomi-

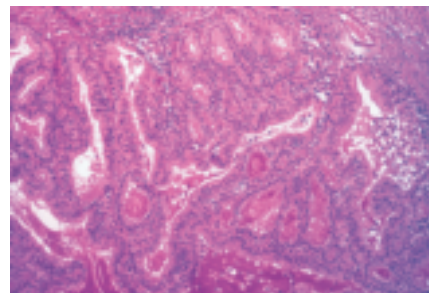


Fig. 5.70 Histopathologie d'un adénocarcinome des ovaires de type endométrial bien différencié, sécrétant du mucus.

nale, des ballonnements, des saignements vaginaux anormaux et des problèmes

PROBLEMES MULTICULTURELS

Bien que l'incidence du cancer soit souvent enregistrée en référence à des populations nationales ou à d'autres populations importantes, le poids de la maladie est rarement uniformément partagé par ces groupes. Ceci devient évident lorsqu'on s'intéresse à des groupes minoritaires spécifiques au sein d'une communauté plus vaste. Plusieurs variables peuvent y contribuer. L'une de ces variables, la constitution génétique, ne peut être modifiée par aucune intervention mais peut néanmoins avoir un impact. On observe par exemple des différences raciales/ethniques importantes du risque de cancer de la prostate, des taux d'incidence élevés étant enregistrés chez les Afro-Américains, ce qui est peut-être dû en partie à des différences génétiques sur le plan du métabolisme hormonal (Farkas A et coll., *Ethn Dis*, 10:69-75, 2000). Cependant, des mutations conférant une susceptibilité au cancer peuvent être portées par des sujets appartenant à tous les groupes ethniques (Neuhausen SL, *Cancer*, 86:2575-82, 1999).

Dans de nombreux cas, il est évident que dans certaines minorités ethniques, parmi les populations immigrées ainsi que dans les classes pauvres et défavorisées, le fardeau du cancer est plus lourd que dans la population générale (Kogevinas M et coll., *Social inequalities and cancer*, Lyon, IARC Press, 1997). Aux Etats-Unis, par exemple, alors que l'incidence et les taux de mortalité de certains cancers ont globalement diminué dans l'ensemble de la population, ces taux ont augmenté dans certains groupes ethniques minoritaires. Le taux de mortalité par cancer, quel qu'en soit le site,

chez les Blancs était de 167,5 pour 100 000 entre 1990 et 1996, alors qu'il était de 223,4 pour 100 000 sur la même période chez les Noirs. Les raisons qui expliquent ces différences sont probablement complexes et plurifactorielles.

Les facteurs environnementaux/comportementaux peuvent différer selon les groupes ethniques/culturels. Par exemple, l'alimentation à laquelle sont habituées certaines populations migrantes (peu de viande rouge, beaucoup de fruits et de légumes) peut être protectrice contre le cancer colorectal, mais le risque augmente lorsque ces populations adoptent un régime alimentaire occidental (par exemple Santani DL, *J Assoc Acad Minor Phys*, 10:68-76, 1999).

Des consultations médicales opportunes et la participation à des programmes de dépistage sont essentielles pour la détection précoce et la mise en place du traitement. La langue peut constituer une barrière à la compréhension des problèmes de santé. Les femmes appartenant à certaines minorités ethniques et raciales sont moins susceptibles d'accepter de participer à des programmes de dépistage du cancer du sein ou du cancer du col de l'utérus. Ceci peut être partiellement dû à la nouveauté du concept de prévention sanitaire, au fait que la maladie ou le système de santé ne sont pas connus, ainsi qu'à la pudeur et à des barrières religieuses/culturelles. Les femmes ayant un statut socio-économique faible tendent à présenter un stade plus avancé de cancer du sein que les femmes ayant un statut socio-économique plus élevé. Les femmes afro-américaines, hispaniques, américaines d'origine indienne et hawaïennes ont aussi tendance à présenter

un stade de cancer plus avancé que les femmes blanches (par exemple Hunter CP, *Cancer*, 88:1193-202, 2000). Aux Etats-Unis, les femmes ne souscrivant pas une assurance-santé privée sont moins susceptibles de se faire dépister pour le cancer du sein, le cancer du col et le cancer colorectal (Hsia J et coll., *Prev Med*, 31:261-70, 2000). Ces différences, qui entraînent un accroissement de l'incidence, constituent des opportunités d'action stratégique.

Le traitement et son issue peuvent aussi être affectés par des différences ethniques et sociales. Par exemple, la manière dont on perçoit et dont on prend la douleur en charge est influencée par l'arrière-plan ethnoculturel (Gordon C, *Nurse Pract Forum*, 8:5-13, 1997). Des dilemmes éthiques peuvent ainsi surgir dans un contexte multiculturel, en raison de croyances et de pratiques culturelles différentes. Il convient de mener des recherches plus nombreuses concernant la relation entre l'ethnie et l'accessibilité aux soins médicaux, le soutien à apporter au patient, la survie et la qualité de vie (Meyerowitz BE, *Psychol Bull*, 123: 47-70, 1998).

Les problèmes multiculturels sont de plus en plus largement reconnus. Le NCI a lancé une initiative visant à étudier les raisons qui expliquent les disparités en matière de cancer dans les populations minoritaires ('Special Population Networks for Cancer Awareness Research and Training', Mitka M, *JAMA*, 283: 2092-3, 2000). De nombreuses régions disposent d'unités conçues pour améliorer l'égalité en matière d'accès aux soins médicaux (par exemple, le NSW Health Multicultural Health Communication Service en Australie, <http://www.health.nsw.gov.au>).

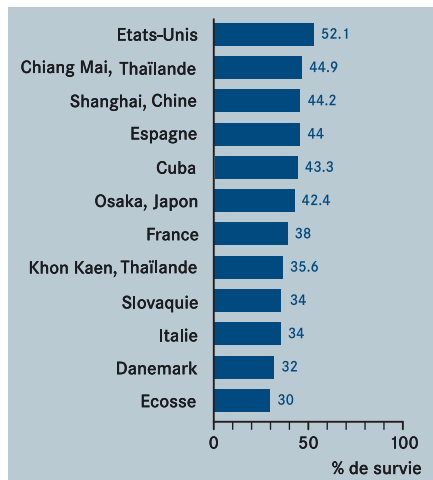


Fig. 5.71 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer des ovaires.

digestifs ou urinaires. L'échographie abdominale et vaginale peuvent suggérer la présence d'une tumeur de l'ovaire, mais un diagnostic définitif nécessite une laparotomie et une biopsie. L'échographie pelvienne, les marqueurs tumoraux et l'examen clinique sont inefficaces pour le dépistage d'une masse [7] et ils ne sont utilisés que pour les patientes ayant un risque familial élevé de cancer des ovaires. On espère que la comparaison des profils moléculaires générés par microdissection-capture au laser permettra d'identifier des protéines qui sont exprimées uniquement au cours du stade précoce de la maladie, afin de générer des marqueurs valables pour la détection précoce [20].

Pathologie et génétique

La plupart des tumeurs ovariennes sont d'origine épithéliale. Il s'agit d'adénocarcinomes séreux (45 % des tumeurs épithéliales), mucineux, endométrioïdes (Fig. 5.70) et à cellules claires, ainsi que de la tumeur rare de Brenner. Les tumeurs non épithéliales, y compris les tumeurs germinales, les tumeurs gonado-stromales et les tumeurs ayant métastasé l'ovaire,

sont moins courantes. On reconnaît trois catégories de lésions : bénignes, de faible potentiel malin ou malignes invasives. Les tumeurs germinales malignes sont rares. Une majorité des cancers familiaux de l'ovaire semblent dus à des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, qui sont également associés à une prédisposition au cancer du sein (*Les prédispositions génétiques*, p. 71) (bien que *BRCA1* soit aussi muté dans une minorité de tumeurs sporadiques [18]). Il existe des syndromes familiaux associés à un risque accru de cancer des ovaires : syndrome du cancer du sein/ovaire, familles rares présentant des cancers des ovaires uniquement, et syndrome de Lynch de type II, caractérisé par l'hérédité d'un cancer colorectal sans polypose (*Le cancer colorectal*, p. 200), d'un cancer de l'endomètre et d'un cancer des ovaires et qui est lié à des mutations des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* et *PMS2* (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN*, p. 89) [18, 19]. L'ovariectomie prophylactique est un choix possible pour les femmes génétiquement à haut risque. L'oncogène *ERBB2* (*HER-2/neu*) est surexprimé dans environ 30 % des cas de tumeurs ovariennes, de même que *C-MYC* [21]. Une activation mutationnelle de *KRAS* est aussi impliquée dans le cancer des ovaires. Des mutations de *p53* ont été observées dans 50 % des cas.

Traitement

La chirurgie est souvent le premier recours de diagnostic et de traitement. Le traitement de la maladie précoce inclut une salpingo-ovariectomie bilatérale et une hystérectomie abdominale complète, une omentectomie totale, une appendicectomie, le recueil d'échantillons de lavage péritonéal pour analyse cytologique et éventuellement l'ablation des ganglions lymphatiques pelviens rétro-péritonéaux et aortiques. La fonction reproductrice et la fertilité peuvent être conservées chez les

patientes présentant une tumeur ovarienne épithéliale unilatérale, de degré faible, sans rupture. Le cancer ovarien à un stade avancé nécessite une chirurgie cytoréductrice pour éliminer toute tumeur, puis une chimiothérapie. La radiothérapie externe peut jouer un rôle limité pour certaines patientes présentant une atteinte résiduelle minimale. Des implants intrapéritonéaux peuvent être utilisés comme traitement adjuvant pour les patientes à haut risque présentant une atteinte précoce.

Une chimiothérapie standard contre le cancer des ovaires à un stade avancé, associant le cisplatine et le paclitaxel, permet d'obtenir des taux de réponse pouvant atteindre 60 à 80%. Les tumeurs germinales sont très sensibles à la chimiothérapie et peuvent être traitées avec la vincristine, l'actinomycine et le cyclophosphamide ; le cisplatine, la vinblastine et la bléomycine ou avec le cisplatine, l'étoposide et la bléomycine. Le cancer des ovaires récidivant peut être traité par chirurgie cytoréductrice complétée par une chimiothérapie et une radiothérapie palliative. Le traitement hormonal peut inclure des agents progestatifs et des anti-œstrogènes.

Le stade de la tumeur (déterminé chirurgicalement) est le facteur pronostique le plus important. Les carcinomes à cellules claires et à petites cellules sont associés à un pronostic plus favorable que les autres types histologiques. L'aneuploïdie est associée à une faible survie. Lors de l'évaluation de la réponse au traitement, une diminution des concentrations sériques de CA-125 indique un pronostic plus favorable. La maladie, à un stade précoce, a un très bon pronostic. Les taux de survie globaux à cinq ans pour tous les stades combinés (Fig. 5.71) sont compris entre 30 et 50 %. La plupart des femmes, cependant, présentent une atteinte de stade tardif associée à un taux de survie à cinq ans de 20 % environ.

REFERENCES

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, and Meijer C. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
3. IARC (1995) *Human Papillomaviruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 64)*, Lyon, IARCPress.
4. zur Hausen H (1999) Viruses in human cancers. *Eur J Cancer*, 35: 1174-1181.
5. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
6. Webb MJ (1998) Female Genital Cancers. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers.
7. Wharton JT (1997) Neoplasms of the cervix. In: Holland JF, Bast, RC, Morton, DL, Frei, E, Kufe, DW, Weichselbaum, RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins.
8. Shipman SD, Bristow RE (2001) Adenocarcinoma *in situ* and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Curr Opin Oncol*, 13: 394-398.
9. Duggan BD, Dubeau L (1998) Genetics and biology of gynecologic cancer. *Curr Opin Oncol*, 10: 439-446.
10. Rosenthal AN (1998) Screening for gynecologic cancers. *Curr Opin Oncol*, 10: 447-451.
11. Larson AA, Liao SY, Stanbridge EJ, Cavenee WK, Hampton GM (1997) Genetic alterations accumulate during cervical tumorigenesis and indicate a common origin for multifocal lesions. *Cancer Res*, 57: 4171-4176.
12. Cox JT (1999) Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*, 353: 857-859.
13. Brooks SE, Wakeley KE (1999) Current trends in the management of carcinoma of the cervix, vulva, and vagina. *Curr Opin Oncol*, 11: 383-387.
14. Sabbatini P, Aghajanian C, Spriggs D (1998) Chemotherapy in gynecologic cancer. *Curr Opin Oncol*, 10: 429-433.
15. IARC (1996) *Some Pharmaceutical Drugs (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 66)*, Lyon, IARCPress.
16. Cohen CJ, Thomas GM (1997) Endometrial cancer. In: Holland JF, Bast, RC, Morton, DL, Frei, E, Kufe, DW, Weichselbaum, RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins.
17. Esteller M, Xercavins J, Reventos J (1999) Advances in the molecular genetics of endometrial cancer. *Oncol Rep*, 6: 1377-1382.
18. Holschneider CH, Berek JS (2000) Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*, 19: 3-10.
19. Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PA (1997) Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1502-1539.
20. Jones MB, Krutzsch H, Shu H, Zhao Y, Liotta LA, Kohn EC, Petricoin EF, III (2002) Proteomic analysis and identification of new biomarkers and therapeutic targets for invasive ovarian cancer. *Proteomics*, 2: 76-84.
21. Aunoble B, Sanches R, Didier E, Bignon YJ (2000) Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer. *Int J Oncol*, 16: 567-576.

SITES INTERNET

- NCI Homepages for Cervical Cancer, Endometrial Cancer and Ovarian Cancer:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/
- The Alliance for Cervical Cancer Prevention:
<http://www.alliance-cxca.org/>
- National Ovarian Cancer Coalition (USA):
<http://www.ovarian.org/>

LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

RESUME

- > Le cancer de l'œsophage est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde (plus de 400 000 cas par an). Son incidence varie de manière marquée et elle est plus élevée en Asie occidentale et en Asie méridionale centrale.
- > Le carcinome épidermoïde est très courant dans les pays en développement et il est classiquement associé au tabagisme et à l'abus d'alcool. D'autres facteurs de risque incluent la consommation de boissons très chaudes et la malnutrition.
- > L'adénocarcinome touche principalement les hommes blancs dans les pays développés, les facteurs étiologiques les plus importants étant l'obésité et le reflux gastro-œsophagien chronique.
- > La plupart des cancers de l'œsophage sont détectés à un stade avancé ; les taux de survie à cinq ans sont inférieurs à 15 %.

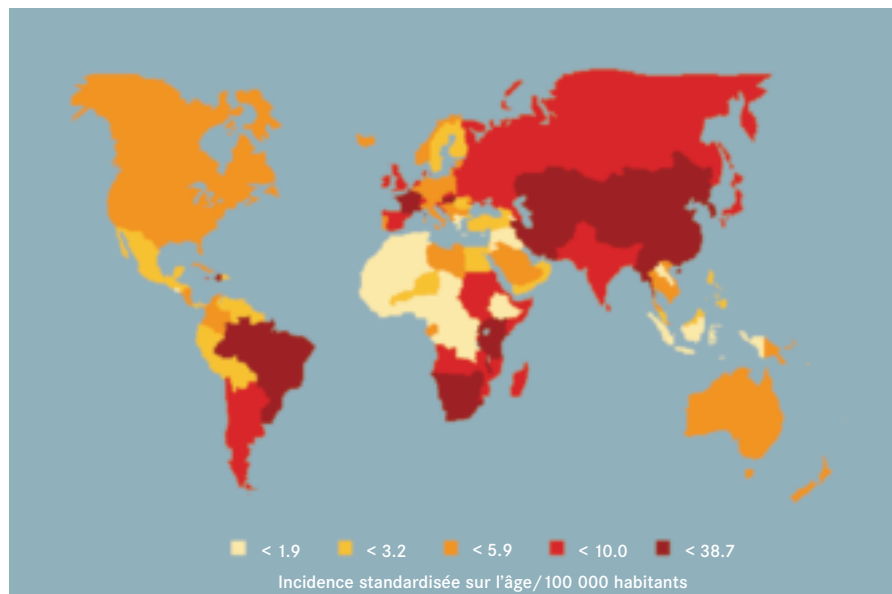


Fig. 5.72 Fardeau mondial du cancer de l'œsophage pour l'homme. On observe des taux d'incidence élevés dans le Nord de l'Iran, dans les républiques d'Asie Centrale, en Chine du Nord - Centrale, dans certaines régions d'Amérique du Sud et dans le Sud de l'Afrique et l'Afrique orientale.

Définition

La grande majorité des cancers de l'œsophage (plus de 95%) sont soit des carcinomes épidermoïdes soit des adénocarcinomes. Les tumeurs du cardia, qui débutent à la jonction gastro-œsophagienne, sont parfois classées dans le même groupe que les adénocarcinomes de l'œsophage.

Epidémiologie

Le cancer de l'œsophage est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde. En 2000, le nombre de décès dus à un cancer de l'œsophage s'élevait à environ 337 500 sur un total de 6,2 millions de décès par cancer dans le monde. Environ 412 000 cas de cancer de l'œsophage sont enregistrés chaque année, dont plus de 80 % dans des pays en développement. Alors que le carcinome épidermoïde survient à une fréquence élevée dans de nombreux pays en développement, l'adénocarcinome est essentiellement une tumeur des pays plus développés et industrialisés.

Les différences d'incidence du cancer de l'œsophage selon les différentes régions du monde sont plus nettes que celles observées pour tous les autres cancers. Les régions d'incidence élevée de carcinome épidermoïde en Asie [1] s'étendent de la plaine Turcomane au Nord de l'Iran à la province du Hénan en Chine Centrale - du Nord, en passant par les républiques d'Asie centrale ; on appelle ces régions la 'ceinture du cancer de l'œsophage' (Fig. 5.72). Les taux d'incidence atteignent jusqu'à 200 pour 100 000 et, dans certaines régions, ce sont les femmes les plus touchées. D'autres régions d'incidence élevée sont observées dans certaines régions d'Amérique du Sud et en Afrique méridionale et orientale. Même dans ces régions à risque élevé, on constate des variations locales frappantes du risque. Les études portant sur les populations migrantes semblent indiquer que lorsqu'elles se déplacent vers des zones à faible risque, elles ne présentent plus ce risque élevé, ce qui confirme l'importance de facteurs environnementaux locaux.

En Europe et aux Etats-Unis, la mortalité annuelle standardisée sur l'âge pour le carcinome épidermoïde peut atteindre 5/100 000 chez les hommes et 1/100 000 chez les femmes. Cependant, dans certaines régions, comme la Normandie et la Bretagne en France, et le Nord-Est de l'Italie, les taux d'incidence sont nettement plus élevés chez l'homme (jusqu'à 30 pour 100 000) tout en restant relativement faibles chez la femme. L'incidence d'adénocarcinomes augmente régulièrement en Europe et aux Etats-Unis, de 5 à 10 % par an. Ce type de cancer représente maintenant plus de 50 % de la totalité des cancers de l'œsophage aux Etats-Unis et dans certains pays européens [2]. Les tendances de l'incidence globale des cancers de l'œsophage varient beaucoup (Fig. 5.75).

Etiologie

Il existe un lien de consalité entre le carcinome épidermoïde de l'œsophage dans le monde et la consommation de tabac et d'alcool, associée à une faible consommation



Fig. 5.73 La consommation de maté brûlant est associée à un risque accru de cancer de l'œsophage.

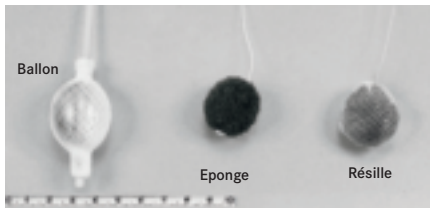


Fig. 5.74 Instruments pour prélever des échantillons histologiques dans l'œsophage, utilisés pour le dépistage en Iran.

de fruits, de légumes et de viande frais. Cependant, la contribution relative de ces facteurs de risque varie d'une région géographique à l'autre. Dans les pays les plus développés, on estime que 90 % des carcinomes épidermoïdes peuvent être attribués à la consommation de tabac et

d'alcool, avec une augmentation multiplicative pour les sujets exposés à ces deux facteurs [3]. La consommation de boissons brûlantes, comme le maté en Amérique du Sud (Fig. 5.73), constitue un facteur de risque [4], en favorisant le développement de lésions chroniques des muqueuses. D'autres facteurs de risque incluent la consommation de légumes au vinaigre, la chique de bétel en Asie du Sud-Est et la consommation orale de sous-produits de l'opium dans la région de la mer Caspienne. Des rapports contradictoires ont émis l'hypothèse d'un rôle des virus du papillon humains dans le carcinome épidermoïde [5]. D'autres facteurs de risque environnementaux incluent les nitrosamines, la contamination des aliments par des champignons tels que *Gotrichum candidum* et *Fusarium sp.* (*Les contaminants alimentaires*, p. 43) et une déficience en vitamines A et C, en molybdène, en cuivre et en zinc.

L'adénocarcinome de l'œsophage est associé au reflux gastro-œsophagien chronique qui, la plupart du temps, suppose des lésions répétées des muqueuses et prédispose à la métaplasie [6]. Ce type de tumeur est directement associé à l'œsophage de Barrett, une lésion précancéreuse.

Détection

Bien que le dépistage endoscopique ou cytologique puisse être utile au diagnostic précoce dans les régions où l'incidence

est élevée, aucun protocole largement accepté pour ces interventions n'existe. Le dépistage cytologique de populations asymptomatiques à haut risque est réalisé en Chine à l'aide d'un cathéter à ballonnet dégluti et au Japon à l'aide d'une brosse encapsulée déglutit (Fig. 5.74). La coloration endoscopique au soluté de Lugol et au bleu de toluidine facilite la détection de lésions précoces.

La grande majorité des patients se plaignent initialement d'une dysphagie progressive qui peut ne devenir apparente que lorsque les deux tiers environ de la lumière sont obstrués, en particulier en cas de carcinome épidermoïde [7]. Des régurgitations et des douleurs à la déglutition sont fréquentes, de même qu'une perte de poids. Une atteinte du nerf laryngé peut être signalée par une voix rauque. Les patients atteints d'adénocarcinome du cardia peuvent aussi présenter des hémorragies gastro-intestinales [8]. L'ingestion d'un liquide contenant du baryum avant radiographie (Fig. 5.76) peut signaler un rétrécissement ou une irrégularité de la muqueuse, alors qu'une radiographie du thorax peut révéler des signes tardifs tels la présence d'une masse, une compression de la trachée, une pneumonie de déglutition ou des métastases. L'échographie endoscopique est actuellement la méthode la plus précise pour établir le degré de gravité, mais elle n'est pas toujours disponible. La tomographie reste la technique de

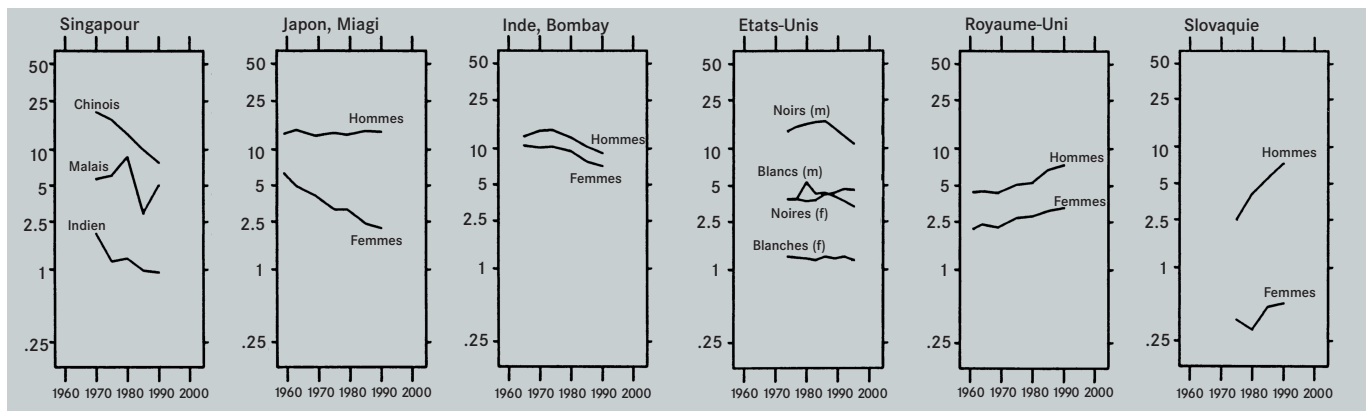


Fig. 5.75 Les tendances de l'incidence du cancer de l'œsophage varient considérablement selon la géographie et reflètent les différences de prévalence des deux principaux types histologiques. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer*, 37 Suppl. 8: S4-66.

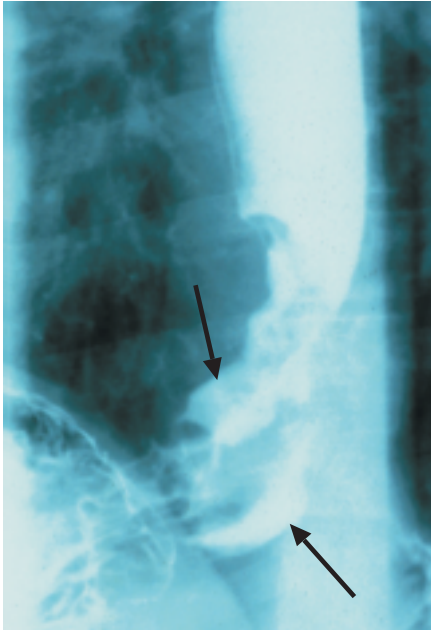


Fig. 5.76 Cliché radiographique d'un cancer de l'œsophage après ingestion d'une solution barytée. Les flèches indiquent un défaut de remplissage lié à l'obstruction causée par la tumeur.

base pour établir le degré de gravité avant résection ; elle peut s'associer à une laparoscopie (pour les cancers du tiers inférieur) ou à une bronchoscopie (pour les cancers du tiers supérieur).

Pathologie et génétique

Le carcinome épidermoïde (Fig. 5.77) se développe à partir de l'épithélium squameux selon une séquence classique dysplasie - carcinome (*Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84). L'adénocarcinome épidermoïde est le plus souvent situé dans le tiers médian de l'œsophage. Au niveau microscopique, la plupart des tumeurs squameuses présentent des îlots de cellules squameuses atypiques qui infiltrent le tissu sous-jacent normal et contiennent des kystes de kératine et des ponts intercellulaires [9].

La séquence d'événements génétiques à l'origine du carcinome épidermoïde n'est qu'en partie comprise (Fig. 5.78). La mutation du gène *p53* est un événement précoce, détecté dans 35 à 70 % des tumeurs, selon l'origine géographique. Les tumeurs, dans les zones à incidence élevée d'Europe occidentale, présentent une proportion élevée de mutations des paires de bases A:T. Ces mutations peuvent refléter l'action des métabolites de l'alcool. En Asie orientale, les mutations des paires de bases A:T sont moins courantes mais des transversions au niveau des paires de bases G:C surviennent plus fréquemment qu'en Europe occidentale [10]. Des mutations de *p53* ont été observées pour la dysplasie et dans la muqueuse normale adjacente aux lésions cancéreuses [11].

Dans le cas du carcinome épidermoïde, d'autres gènes couramment mutés sont

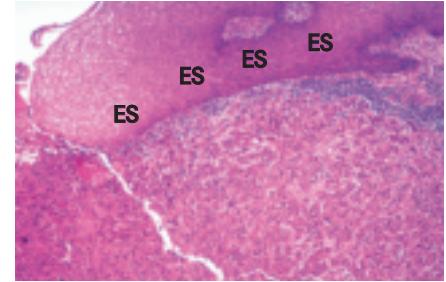


Fig. 5.77 Carcinome épidermoïde moyennement différencié de l'œsophage, ulcéré, profondément invasif et s'étendant en dessous de l'épithélium squameux normal (ES).

ceux qui codent pour les protéines impliquées dans le passage du point de contrôle G1/S du cycle cellulaire, comme la cycline D1 et *p16^{INK4A}* (*Cycle cellulaire*, p. 105). L'amplification du gène de la cycline D1 *CCND1* (11q13) est observée dans 20 % à 40 % des tumeurs. Le gène codant *p16^{INK4A}* est souvent sujet à une hyperméthylation de la région promotrice, ce qui entraîne une régulation à la baisse de son expression. L'amplification de plusieurs proto-oncogènes (*HST-1*, *HST-2*, *EGFR*, *MYC*) a aussi été rapportée [12]. Dans la population japonaise, un polymorphisme du gène codant pour l'aldéhyde déshydrogénase 2 (*ALDH2*), qui participe au métabolisme de l'éthanol, est associé de manière significative au carcinome épidermoïde [13].

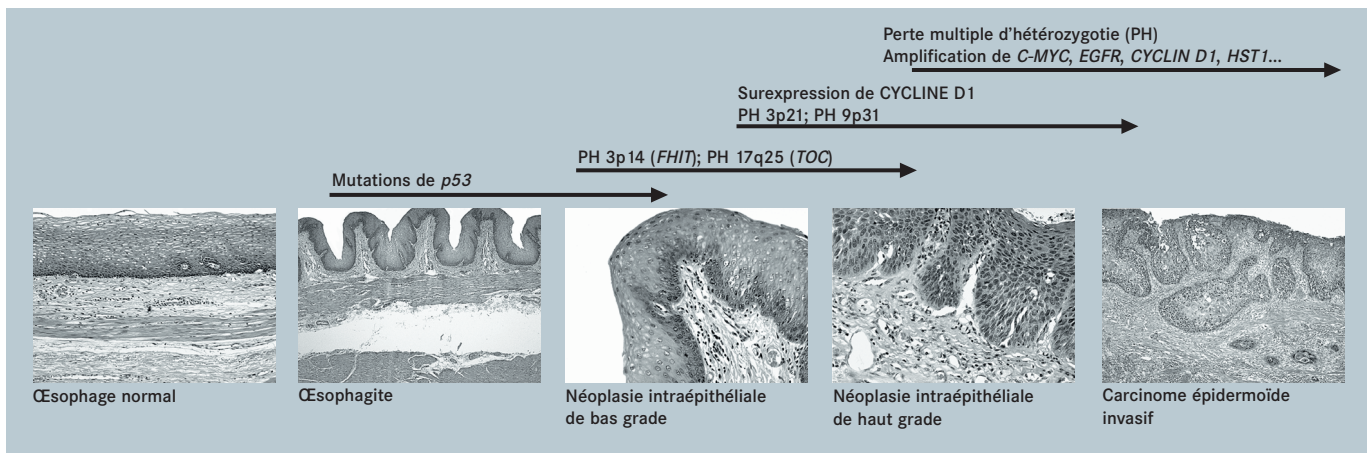


Fig. 5.78 Séquence des altérations génétiques dans le développement du carcinome épidermoïde de l'œsophage.

Facteur	Altération
Gènes suppresseurs de tumeur p53	Mutation à 60 % - néoplasie intraépithéliale de haut grade et carcinome
APC FHIT CDKN2A (p16^{INK4A})	Tardivement dans la séquence néoplasie intraépithéliale - carcinome Anomalies fréquentes, anomalies précoces Hyperméthylation commune dans la néoplasie intraépithéliale
Récepteurs du facteur de croissance CD95/APO/Fas EGFR c-erbB2	Déplacement vers le cytoplasme dans le carcinome Exprimé dans 60 % des carcinomes, amplification Tardivement dans la séquence dysplasie - carcinome, amplification
Adhérence cellulaire E-cadhérine Caténines	Perte d'expression dans le carcinome intraépithélial et invasif Perte d'expression similaire à celle de la E-cadhérine
Protéases UPA	Facteur de pronostic pour le carcinome
Prolifération Ki-67	Distribution anormale dans la néoplasie intraépithéliale de haut grade
Trafic membranaire rab11	Expression élevée dans la néoplasie intraépithéliale de bas grade

Tableau 5.9 Gènes et protéines impliqués dans le développement de l'adénocarcinome à partir d'un œsophage de Barrett.

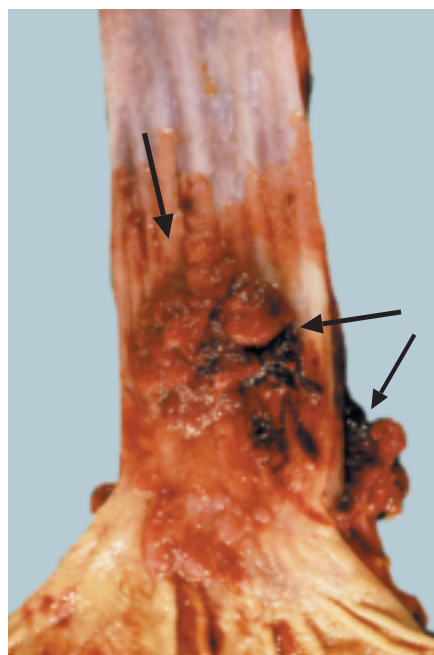


Fig. 5.79 Adénocarcinome hautement infiltrant dans un œsophage de Barrett

L'adénocarcinome de l'œsophage touche principalement le tiers distal de l'œsophage et il est précédé d'une lésion précancéreuse bien définie, appelée muqueuse de Barrett (ou œsophage de Barrett) (Fig. 5.79). La muqueuse de Barrett est une muqueuse métaplasique glandulaire de l'épithélium squameux normal. Elle est souvent associée à un reflux gastro-œsophagien acide chronique. Cependant, elle s'observe aussi dans le contexte d'un reflux biliaire alcalin chronique, ainsi que dans certains cas en l'absence de reflux détectable. Les hommes sont touchés sept fois plus souvent que les femmes [14].

Pour les patients présentant un œsophage de Barrett, le risque de développer un adénocarcinome est 30 à 125 fois plus élevé que pour la population générale. On en distingue trois sous-types : fundique (base de l'œsophage), cardinal (région située entre l'œsophage et l'estomac) et intestinal. La mutation du gène *p53* est

courante aux stades précoces de l'adénocarcinome de l'œsophage (Tableau 5.9). La présence d'une mutation de *p53* dans la muqueuse de Barrett et dans la dysplasie peut précéder le développement d'un adénocarcinome. On observe des mutations de *p53* dans environ 60 % des cas de dysplasie de haut grade, fréquence similaire à celle observée pour l'adénocarcinome. Environ la moitié de ces mutations sont des transitions C à T au niveau de sites dipyrimidine (îlots CpG).

Une altération de la transcription de *FHIT* et de *p16^{INK4A}* peut constituer un événement précoce dans la genèse de l'adénocarcinome. A l'inverse, plusieurs autres locus sont altérés à un stade relativement tardif sans séquence obligatoire d'événements. Les modifications prévalentes (plus de 50 %) incluent la perte d'hétérozygotie sur les chromosomes 4q, 5q (plusieurs locus, incluant *APC*), 17p et l'amplification du gène codant pour *c-erbB2*. On a observé que les molécules impliquées dans la communication transmembranaire, comme *rab11*, sont spécifiques de la perte de polarité (arrondissement du noyau cellulaire) observée dans la dysplasie de bas grade. Dans l'adénome œsophagien invasif, on peut observer une expression réduite du complexe cadhérine/caténine et une expression accrue de diverses protéases [15].



Fig. 5.80 Survie relative à cinq ans après le diagnostic d'un cancer de l'œsophage.

Traitement

On utilise l'échographie endoscopique pour évaluer la profondeur de l'infiltration tumorale et l'atteinte des ganglions lymphatiques para-œsophagiens. Dans le cas des carcinomes avancés, la tomographie et l'IRM renseignent sur l'extension locale et systémique. La croissance tumorale est caractérisée par un gonflement de la paroi œsophagienne, avec ou sans invasion directe des organes voisins. Le premier traitement de l'atteinte locale est une œsophagectomie. Cette approche chirurgicale est rarement curative (finalement 85 à 90 % des patients décèdent d'une récurrence) mais la palliation de la dysphagie est un objectif secondaire impor-

tant. La mise en place d'un tube prothétique ou d'un stent sur la sténose tumorale (rétrécissement) peut être indiquée pour restaurer la fonction de déglutition chez les patients inopérables. La radiothérapie (radiothérapie externe ou brachythérapie) ainsi que de multiples protocoles de chimiothérapie ont aussi été proposés (seuls ou associés à la chirurgie), mais ces approches sont rarement curatives. La radiothérapie seule est une solution permettant de remplacer la chirurgie, en particulier lorsqu'elle est combinée à la pose d'un stent ; la recanulation au laser, l'injection d'alcool et la dilatation peuvent être utilisées pour maintenir la lumière de l'œsophage [8].

Les facteurs pronostiques sont le stade du cancer lors du diagnostic, l'état de santé général du patient, les caractéristiques morphologiques et moléculaires de la tumeur, pour le carcinome épidermoïde la profondeur de l'invasion et pour l'adénocarcinome la présence de métastases lymphatiques. Les taux de survie relative à cinq ans sont faibles (Fig. 5.80), la survie étant d'environ 10% dans le cas d'un carcinome épidermoïde et de 20% pour un adénocarcinome.

REFERENCES

1. Muñoz N, Day NE (1996) Esophageal cancer. In: Scottenfeld D, Fraumeni FJ eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford, New York, Oxford University Press, 681-706.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publications No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARC Press.
3. Launoy G, Milan CH, Faivre J, Pienkowski P, Milan CI, Gignoux M (1997) Alcohol, tobacco and esophageal cancer: effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption. *Br J Cancer*, 75: 1389-1396.
4. De Stefani E, Muñoz N, Esteve J, Vasallo A, Victora CG, Teuchmann S (1990) Mate drinking, alcohol, tobacco, diet, and esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Res*, 50: 426-431.
5. de Villiers EM, Lavergne D, Chang F, Syrjanen K, Tosi P, Cintonio M, Santopietro R, Syrjanen S (1999) An interlaboratory study to determine the presence of human papillomavirus DNA in esophageal carcinoma from China. *Int J Cancer*, 81: 225-228.
6. Spechler SJ, Goyal RK (1986) Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 315: 362-371.
7. Goodnight J, Venook A, Ames M, Taylor C, Gilden R, Figlin RA (1996) Practice Guidelines for Esophageal Cancer. *Cancer J Sci Am*, 2: S37.
8. Law S, Wong J (1998) Cancer of the Esophagus. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: A comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 155-162.
9. Gabbert HE, Shimoda T, Hainaut P, Nakamura Y, Field JK, Inoue H (2000) Squamous cell carcinoma of the

oesophagus. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press, 11-19.

10. Taniere P, Martel-Planche G, Puttawibul P, Casson A, Montesano R, Chanvitan A, Hainaut P (2000) TP53 mutations and MDM2 gene amplification in squamous-cell carcinomas of the esophagus in south Thailand. *Int J Cancer*, 88: 223-227.
11. Mandard AM, Hainaut P, Hollstein M (2000) Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mutat Res*, 462: 335-342.
12. Montesano R, Hollstein M, Hainaut P (1996) Genetic alterations in esophageal cancer and their relevance to etiology and pathogenesis: a review. *Int J Cancer*, 69: 225-235.
13. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Yokoyama T, Okuyama K, Takahashi H, Hasegawa Y, Higuchi S, Maruyama K, Shirakura K, Ishii H (1998) Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis*, 19: 1383-1387.
14. Werner M, Flejou JF, Hainaut P, Höfler H, Lambert R, Keller G, Stein HJ (2000) Adenocarcinoma of the esophagus. In: Hamilton SR, Aaltonen LA eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press, 20-26.
15. Tselepis C, Perry I, Jankowski J (2000) Barrett's esophagus: dysregulation of cell cycling and intercellular adhesion in the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Digestion*, 61: 1-5.

SITE INTERNET

NCI Esophageal Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/esophageal/

LE CANCER DE LA VESSIE

RESUME

- > Le cancer de la vessie est le neuvième cancer le plus fréquent dans le monde, avec 330 000 nouveaux cas par an et plus de 130 000 décès par an.
- > Le cancer de la vessie est principalement dû au tabagisme, qui explique 65 % des cas chez l'homme et 30 % des cas chez la femme dans certains pays développés. D'autres causes, moins importantes, incluent l'utilisation abusive d'antalgiques (phénacétine), certains types de chimiothérapie anti-cancéreuse et, historiquement, l'exposition professionnelle à des produits chimiques comme la 2-naphtylamine. En Egypte et dans certaines régions de l'Asie, la cystite chronique causée par l'infection à *Schistosoma hæmatobium* est un facteur de risque majeur.
- > Le traitement, basé sur l'endoscopie, la chirurgie, la radiothérapie et l'administration de médicaments cytotoxiques, permet souvent une survie à long terme dans les pays développés, où 65 % des patients survivent au moins cinq ans après le diagnostic.

Définition

Plus de 90 % des cancers de la vessie sont des carcinomes de type transitionnel. Les adénocarcinomes (6 %), les carcinomes épidermoïdes (2 %) et les carcinomes à petites cellules (moins de 1 %) sont nettement moins courants.

Epidémiologie

Le cancer de la vessie représente environ les deux tiers des cancers des voies urinaires. Par son incidence, il est le neuvième cancer le plus fréquent dans le monde, bien qu'aux Etats-Unis, par exemple, le cancer de la vessie soit la quatrième tumeur la plus fréquente chez l'homme. Environ 336 000 nouveaux cas sont survenus en 2000, dont les deux tiers dans des pays développés [1]. L'incidence et la mortalité augmentent rapidement avec l'âge et environ les deux

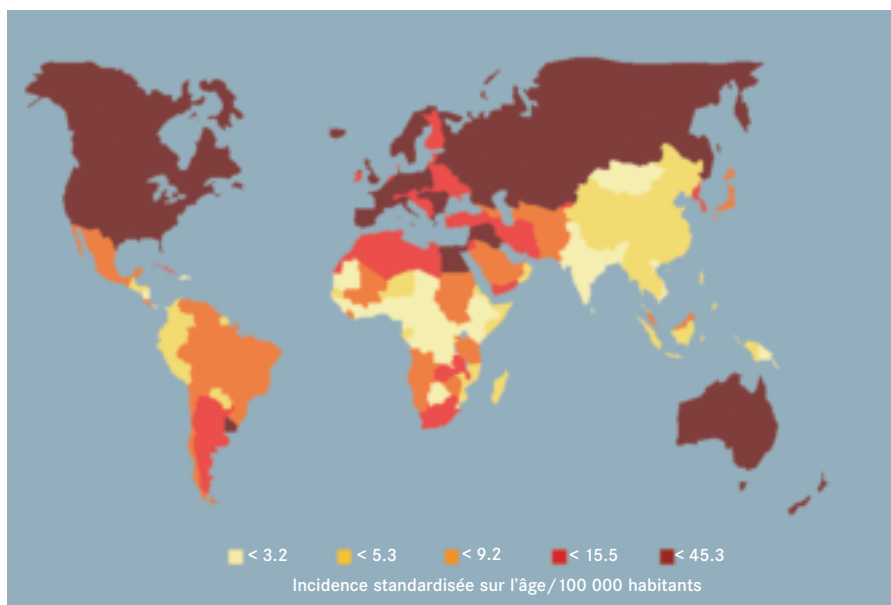


Fig. 5.81 Incidence mondiale du cancer de la vessie chez l'homme. Bien que la majorité des cas surviennent dans les pays développés, le cancer de la vessie survient aussi à des taux importants dans certains pays en développement, y compris dans certaines régions d'Afrique du Nord et d'Amérique du Sud.

tiers des cas touchent des personnes de plus de 65 ans. Le ratio homme:femme est d'environ 3:1. Des taux d'incidence élevés (supérieurs à 12 pour 100 000 hommes et à 3 pour 100 000 femmes) sont observés en Europe méridionale, occidentale et du Nord, en Amérique du Nord, en Australie, en Asie occidentale, en Afrique du Nord et en Uruguay (Fig. 5.81). Dans les pays les plus développés, l'incidence du cancer de la vessie reste stable ou augmente modérément. Environ 132 000 personnes meurent chaque année d'un cancer de la vessie, les hommes, à l'échelle mondiale, ayant un taux de mortalité de 10 pour 100 000 et les femmes de 2,4, bien que ces valeurs soient presque doublées dans les pays développés.

Etiologie

Le facteur de risque le plus important du cancer de la vessie est le tabagisme, qui explique environ 65 % des cas chez l'homme et 30 % des cas chez la femme

dans les populations des pays développés [2]. Il est probable que les fumeurs de tabac brun (séché à l'air) présentent un risque plus élevé que les fumeurs de tabac blond (séché à l'air chaud), ce qui pourrait expliquer certaines disparités observées dans les taux d'incidence en Europe ainsi que l'incidence élevée observée en Uruguay. Le risque associé au tabagisme, et en particulier à la consommation de tabac brun, est probablement dû à la présence, dans la fumée, d'amines aromatiques incluant la benzidine, le aminobiphényle-4, la naphtylamine-2 et la 4-chloro-ortho-toluidine. Le risque de cancer de la vessie augmente de manière à peu près linéaire avec la durée du tabagisme. Il est multiplié par cinq au bout de 40 ans (Fig. 5.82). Le risque augmente aussi avec le nombre de cigarettes fumées jusqu'à environ 20 cigarettes par jour ; au-delà, aucune augmentation supplémentaire du risque n'est observée. A l'arrêt du tabagisme, une diminution substantielle du risque de cancer

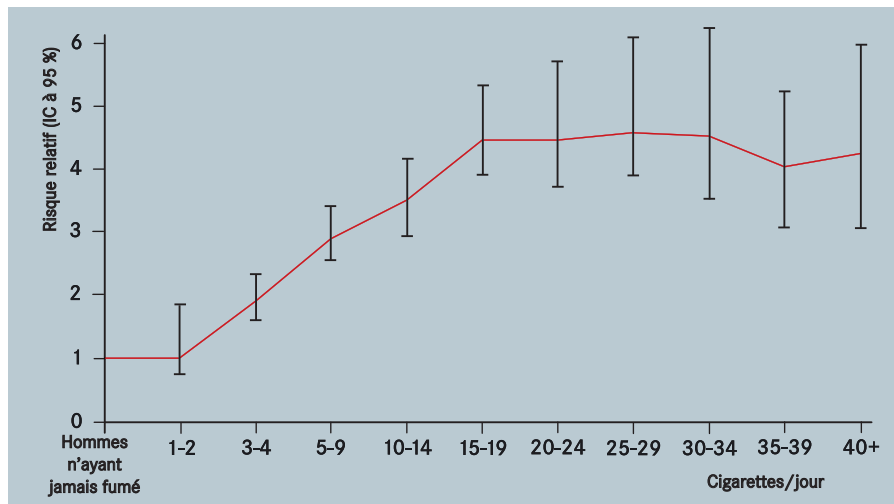


Fig. 5.82 Risque de cancer de la vessie parmi les fumeurs (hommes) en fonction du nombre de cigarettes fumées chaque jour, par comparaison aux hommes n'ayant jamais fumé.

de la vessie est observée en quelques années, ce qui implique l'existence d'un effet s'exerçant au cours des stades tardifs du processus de cancérogénèse.

Le fait de travailler dans l'industrie du caoutchouc et des colorants et plus spécifiquement l'exposition professionnelle aux amines aromatiques, en particulier la naphtylamine-2 et la benzidine, sont corrélés à un risque élevé de cancer de la vessie [3]. L'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, aux biphenyles polychlorés, au formaldéhyde, à l'amiante et à des solvants, ainsi que le fait de travailler dans une fabrique de cuir, d'être peintre ou coiffeur ont été associés à une augmentation du risque à des degrés divers. L'incertitude entourant ces associations est en partie due à la difficulté de mesurer une exposition antérieure à des agents chimiques spécifiques.

Comme pour le cancer du bassin, on a observé une relation constante entre l'utilisation d'antalgiques contenant de la phénacétine et le cancer de la vessie, avec des risques relatifs de 2,4 à 6 fois supérieurs. L'utilisation du médicament anticancéreux cyclophosphamide, un agent alcoylant, est fortement liée au cancer de la vessie. En effet, les patients atteints de lymphome non hodgkinien traités au cyclophosphamide ont un risque accru de cancer de la vessie, fonction de la dose administrée.

L'infection par le vers trématode *Schistosoma hæmatobium* est associée à un risque pouvant être multiplié par cinq. Dans les régions endémiques, qui englobent la plus grande partie de l'Afrique et plusieurs pays d'Asie occidentale, l'infection par consommation d'eau contaminée a lieu dès l'enfance (Fig. 5.83) et le risque de cancer de la vessie, en particulier du type épidermoïde, augmente dès l'âge de 30 ans. L'infection est responsable d'environ 10 % des cas de cancer de la vessie dans les pays en développement et d'environ 3 % des cas au total [4].

La consommation d'aliments riches en vitamine A et en caroténoïdes est associée à un risque moindre de cancer de la vessie ; les données concernant un risque lié à la consommation de café ne sont pas concordantes.

Détection

La détection d'altérations néoplasiques dans des cellules exfoliées de la vessie recueillies dans l'urine pourrait constituer une approche de dépistage du cancer de la vessie, en particulier parmi les ouvriers de l'industrie potentiellement exposés aux amines aromatiques, mais rien ne permet d'en prouver l'efficacité. D'autres méthodes sont aussi en cours d'évaluation [5]. L'hématurie, habituellement indolore, est



Fig. 5.83 Canal dans un quartier pauvre en Égypte. Ces canaux peuvent abriter les escargots porteurs de schistosomes. L'infestation chronique par *Schistosoma hæmatobium* est responsable d'une cystite et souvent d'un cancer de la vessie.

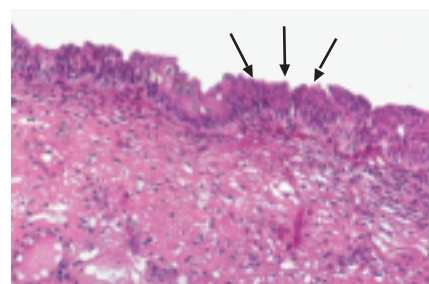


Fig. 5.84 Carcinome *in situ* de la vessie ; l'épithélium transitionnel normal a été remplacé par une couche cellulaire désorganisée peu différenciée (flèches).

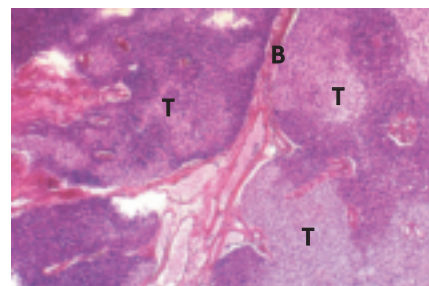


Fig. 5.85 Carcinome de type transitionnel de la vessie, moyennement différencié, doté d'une architecture papillaire. S = vaisseau sanguin ; T = tumeur.

le signe d'appel pour la majorité des patients atteints de cancer de la vessie. Les patients peuvent aussi présenter une irritabilité de la vessie, y compris des mictions fréquentes, des mictions impérieuses et une dysurie. Le diagnostic est posé après analyse d'urine et visualisation de la vessie par échographie ou cysto-

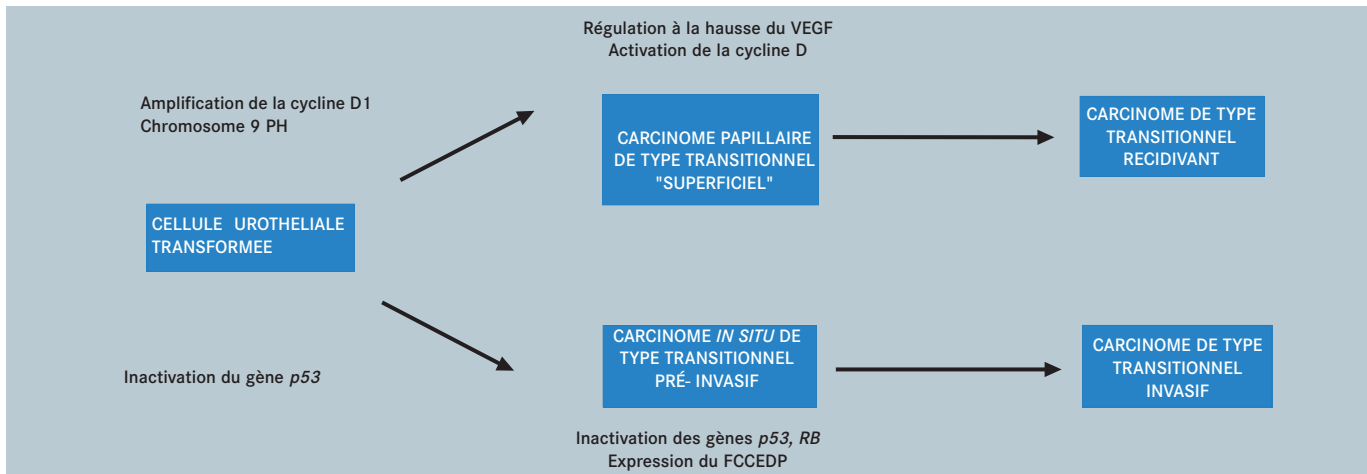


Fig. 5.86 Altérations génétiques associées au développement du cancer de la vessie. PH = perte d'hétérozygotie ; VEGF = facteur de croissance endothéliale vasculaire ; FCCEDP = facteur de croissance des cellules endothéliales dérivé des plaquettes.

scopie. Une résection transurétrale permet de prélever du tissu pour une analyse histopathologique.

Pathologie et génétique

Environ 90 % des cancers de la vessie sont classés comme carcinomes de type transitionnel. On pense qu'ils proviennent d'une transformation néoplasique intraépithéliale de l'épithélium transitionnel de la vessie. La prolifération localisée des cellules transformées peut donner naissance à un carcinome *in situ*, pouvant revêtir plusieurs formes cliniques, qui ne sont pas nécessairement associées à un risque de lésion haut grade ou à un risque élevé de progression (Fig. 5.84) [6]. L'extension peut avoir lieu par croissance dans la sous-muqueuse et la muqueuse musculaire de la paroi vésiculaire (25 % des cas). Environ 70 % des carcinomes de type transitionnel sont de type papillaire (Fig. 5.85) et n'envahissent pas la muscularis propria de la paroi vésiculaire, 10 % sont nodulaires et 20 % sont mixtes. L'infection par *S. haematobium* est associée au développement du carcinome épidermoïde et, dans les régions endémiques comme en Egypte, ce type de cancer représente 90 % des tumeurs de la vessie [7].

Plusieurs gènes régulant les enzymes impliquées dans le métabolisme des cancérogènes de la vessie ont été identifiés. On a ainsi émis l'hypothèse que des sujets

porteurs de génotypes spécifiques pourraient présenter un risque plus élevé de cancer de la vessie [8]. Par exemple, une mutation dominante du gène *NAT2* entraîne un métabolisme lent des amines aromatiques, ce qui favorise leur transformation en cancérogènes actifs ; les métaboliseurs lents pourraient présenter un risque accru de cancer de la vessie. De même, il a été rapporté que les sujets dépourvus du gène *GSTM1*, qui code pour un enzyme impliqué dans la détoxification des HAP, présentent un risque accru de cancer de la vessie. Rien ne prouve l'existence de mutations génétiques à haute pénétrance responsables d'un risque élevé de cancer de la vessie. Environ 40 % des tumeurs de la vessie portent une mutation de l'oncogène *HRAS* au niveau de codon 12. Une surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique est associée à une atteinte invasive. Le gène codant pour c-erbB2 (*ERBB2*) est amplifié dans une petite proportion de tumeurs de la vessie. Des techniques cytogénétiques et moléculaires ont impliqué une aberration/perde partielle du chromosome 9 comme caractéristique commune du cancer de la vessie. Les inhibiteurs de la kinase cycline-dépendante p16^{INK4A} et p15 seraient aussi impliqués. Une expression altérée de la forme phosphorylée de la protéine du rétinoblastome est courante ; on la rencontre la plupart du temps dans les tumeurs inva-

sives. La surexpression nucléaire de la protéine p53, principalement due à une mutation du gène, est elle aussi fréquente. Elle est associée à la progression du cancer (Fig. 5.86) [9].

Traitement

La plupart des carcinomes *in situ* progressent vers l'invasion musculaire en 10 ans, mais les patients peuvent très bien répondre au traitement intra-vésical - administration d'un agent thérapeutique directement dans la vessie, entraînant une

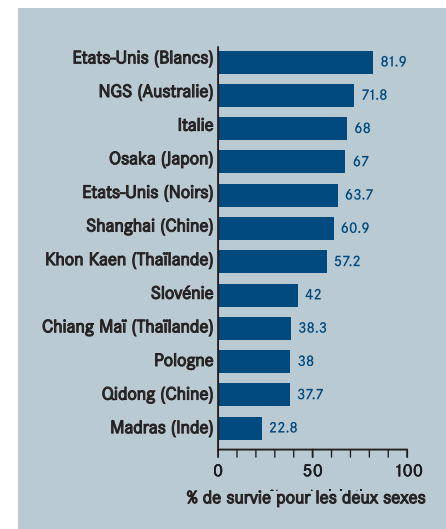


Fig. 5.87 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic de cancer de la vessie.

exposition de la muqueuse à de fortes concentrations dudit agent [10]. L'agent le plus couramment utilisé en thérapie intravésicale des carcinomes superficiels de type transitionnel, pour en empêcher la récurrence et éventuellement ralentir la progression et améliorer la survie, est le bacille de Calmette Guérin (BCG), souche atténuée de la bactérie *Mycobacterium bovis*, responsable de la tuberculose. Des médicaments cytotoxiques comme le thiotépa, la doxorubicine, la mitomycine C et/ou l'éthoglucide peuvent être utilisés contre les tumeurs superficielles pour en empêcher la récurrence.

Le traitement actuellement préféré pour les patients présentant un cancer invasif de la vessie est la cystectomie radicale. Elle implique l'ablation de la vessie, de la prostate et des vésicules séminales chez

l'homme ou de la vessie, des ovaires, de l'utérus et d'une partie du vagin chez la femme. Une dérivation urinaire et une certaine restauration de la fonction de la vessie sont possibles via des options de reconstruction qui sont continuellement affinées et améliorées. Une chimiothérapie adjuvante (par exemple cisplatine, méthotrexate et vinblastine ou cette association plus doxorubicine) peut être utilisée. Plusieurs nouveaux agents ont été identifiés [11]. La cystectomie partielle n'est possible que pour une petite proportion de patients ayant un cancer de la vessie invasif. La radiothérapie radicale comme traitement unique a été évaluée et les critères contribuant à une issue favorable (taille de la tumeur, stade, morphologie, etc.) ont été déterminés. La détermination du stade de la tumeur repose sur le

degré d'invasion de la paroi de la vessie par la tumeur.

Dans les pays développés, la survie relative à cinq ans est de l'ordre de 65 % (Fig. 5.87) et une augmentation constante a été observée au cours des dernières décennies. La survie est plus faible dans les pays en développement, avec des taux de survie relative à cinq ans de 30 à 50 %.

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jockel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 86: 289-294.
3. Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS (1996) Bladder cancer. In: Scottenfeld D, Fraumeni, FJ eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford, New York, Oxford University Press, 1156-1179.
4. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J (1997) Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 387-400.
5. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, Boustead GB, Woodman AC (2001) The early detection and diagnosis of bladder cancer: a critical review of the options. *Eur Urol*, 39: 619-633.
6. Lee R, Droller MJ (2000) The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am*, 27: 1-13, vii.

7. Noss M, Klotz L (1998) Male urogenital cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 213-222.
8. d'Errico A, Malats N, Vineis P, Boffetta P (1999) Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer. In: Vineis P, Malats N, Lang M, d'Errico A, Caporaso N, Cuzick J, Boffetta P eds, *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer (IARC Scientific Publication No. 148)*, Lyon, IARC Press, 323-393.
9. Brandau S, Bohle A (2001) Bladder cancer. I. Molecular and genetic basis of carcinogenesis. *Eur Urol*, 39: 491-497.
10. Metts MC, Metts JC, Milito SJ, Thomas CR, Jr. (2000) Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *J Natl Med Assoc*, 92: 285-294.
11. Maluf FC, Bajorin DF (2001) Chemotherapy agents in transitional cell carcinoma: the old and the new. *Semin Urol Oncol*, 19: 2-8.

SITE INTERNET

NCI Bladder Cancer Homepage.
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/bladder/

LES CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU

RESUME

> Le cancer le plus courant de la tête et du cou, à savoir le cancer de la bouche, est le onzième cancer le plus fréquent dans le monde (390 000 nouveaux cas par an), alors que les cancers du pharynx (65 000 nouveaux cas) et du larynx (160 000 nouveaux cas) sont moins courants.

> Les cancers de la tête et du cou touchent principalement l'homme, dans un rapport homme/femme dépassant 10/1. Ils sont classiquement dus au tabagisme, associé à une consommation excessive d'alcool. Dans certaines régions (par exemple en Inde), le cancer de la bouche est principalement dû à la consommation de tabac à chiquer. Les carcinomes primitifs multiples sont courants.

> Les tumeurs, à un stade précoce, peuvent être réséquées par chirurgie, mais de nombreux patients sont diagnostiqués à un stade avancé et, dans ce cas, le pronostic est mauvais. Les patients atteints d'un cancer de la bouche ont un taux de survie à cinq ans inférieur à 50 %.

> Le cancer du rhino-pharynx est en grande partie restreint aux populations de Chine méridionale et fortement associé à l'infection par le virus d'Epstein-Barr.

Définition

Les cancers de la tête et du cou seront limités ici aux carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (qui s'étendent de la surface des lèvres à la région cervicale de l'œsophage) et incluent la cavité buccale, le larynx et le pharynx (comprenant l'oropharynx, l'hypopharynx et le rhino-pharynx). D'autres tumeurs touchant cette zone, comme les tumeurs du cerveau et de la thyroïde ou les mélanomes, sont par convention traitées séparément (*Tumeurs du système nerveux*, p. 269; *Cancer de la thyroïde*, p. 261; *Mélanome*, p. 257).

Epidémiologie

Les cancers de la muqueuse buccale, du rhino-pharynx et de l'hypopharynx peu-

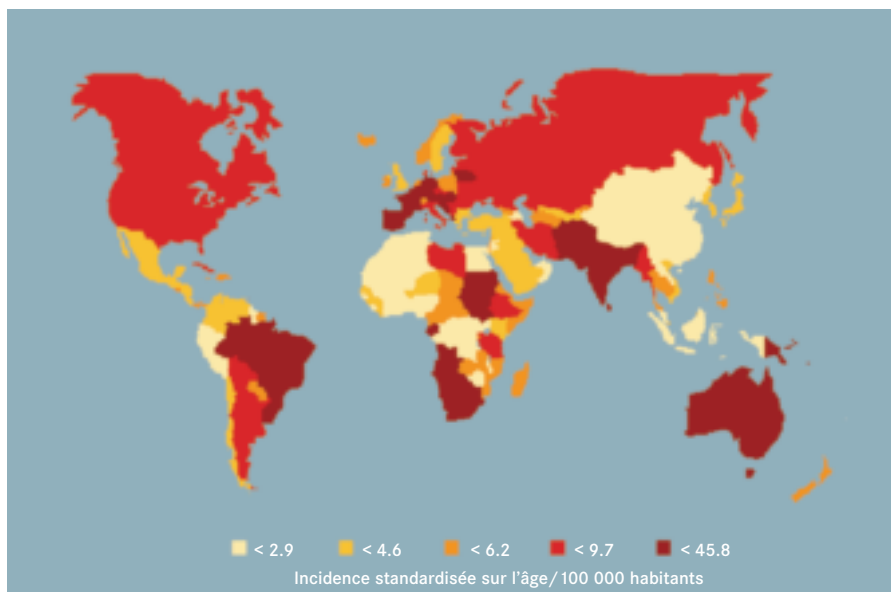


Fig. 5.88 Incidence mondiale du cancer de la cavité buccale chez l'homme. Ce cancer est courant en Inde, en Australie, en Hongrie, en France, au Brésil et en Afrique du Sud.

vent être traités ensemble car ils présentent des similarités en matière d'épidémiologie, de traitement et de pronostic. Les schémas et les tendances géographiques de l'incidence de ces cancers varient selon les sites anatomiques concernés, un phénomène qui s'explique souvent par l'influence des facteurs de risque, comme la consommation de tabac et la consommation d'alcool. Une forte incidence de ces cancers est observée dans le sous-continent indien, en Australie, en France, en Amérique du Sud (Brésil) et en Afrique du Sud (Fig. 5.88). Le cancer de la bouche est le onzième cancer le plus courant dans le monde en termes de nombre de cas, le cancer du pharynx (rhino-pharynx exclu) occupant la 20e place. Dans le monde, environ 389 000 nouveaux cas sont survenus en 2000, dont les deux tiers dans des pays en développement. Ces cancers sont responsables de quelque 200 000 décès par an.

Le ratio homme/femme pour l'incidence varie de 2 à 15/1 en fonction du site

anatomique, des ratios extrêmes étant caractéristiques des cancers de la langue, du plancher de la bouche et du pharynx. L'incidence la plus élevée parmi les hommes est rapportée dans le Bas-Rhin et dans le Calvados en France, alors que pour les femmes l'incidence la plus forte est observée en Inde. Les cancers de la bouche et des deux tiers antérieurs de la langue sont généralement prédominants dans les pays en développement, alors que les cancers du pharynx sont courants dans les pays développés et en Europe centrale et de l'Est. Dans la plupart des pays, l'incidence et les taux de mortalité par cancer de la bouche/du pharynx sont stables ou ont augmenté au cours des quatre dernières décennies. Des augmentations abruptes de l'incidence ont été rapportées en Allemagne, au Danemark, en Ecosse, en Europe centrale et de l'Est, et on observe des augmentations au Japon, en Australie et en Nouvelle-Zélande, ainsi qu'aux Etats-Unis dans les populations non blanches.

Le nombre de nouveaux cas de cancer du larynx survenant dans le monde s'élève à environ 160 000, soit environ 2 % du nombre total de cancers dans le monde, ce qui place ce cancer au 18^e rang des cancers les plus fréquents. La maladie est nettement plus fréquente chez l'homme que chez la femme (ratio homme/femme de 12/1 dans les pays en développement et de 6/1 dans les pays développés). On observe une grande variabilité géographique en matière de fréquence de la maladie, les pays à risque élevé étant situés dans le Sud de l'Europe (France, Italie, Espagne), en Europe de l'Est (Russie, Ukraine), en Amérique du Sud (Uruguay, Argentine) et en Asie occidentale (Turquie, Irak) (Fig. 5.89). La mortalité par cancer du larynx est mal connue puisque les décès par cancer de l'hypopharynx sont souvent identifiés à tort comme décès par cancer du larynx.

Les carcinomes des glandes salivaires et du rhino-pharynx se distinguent des cancers de la tête et du cou en d'autres sites, de par leur épidémiologie et leur étiologie. Le cancer du rhinopharynx est relativement rare à l'échelle mondiale (65 000 nouveaux cas par an, ou 0,6 % de tous les cancers), mais sa distribution géographique est très distincte. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge sont élevés pour les populations vivant dans le Sud de la Chine ou originaires de cette région, alors que les taux sont relativement modérés pour les populations du reste de la Chine, d'Asie du Sud-Est, d'Afrique du Nord et les Inuits (Eskimos) du Canada et de l'Alaska (Fig. 5.90). Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes (ratio homme/femme de 2 à 3/1) et, dans la plupart des populations, on observe une augmentation progressive du risque avec l'âge. Cependant, parmi les populations à risque modéré, et notamment en Afrique du Nord, on observe un pic de l'incidence à l'adolescence. Il semble y avoir eu une diminution de l'incidence avec le temps dans certaines populations à haut risque (par exemple Hong-Kong).

Etiologie

Le tabagisme et l'alcoolisme constituent les principaux facteurs de risque de cancer de

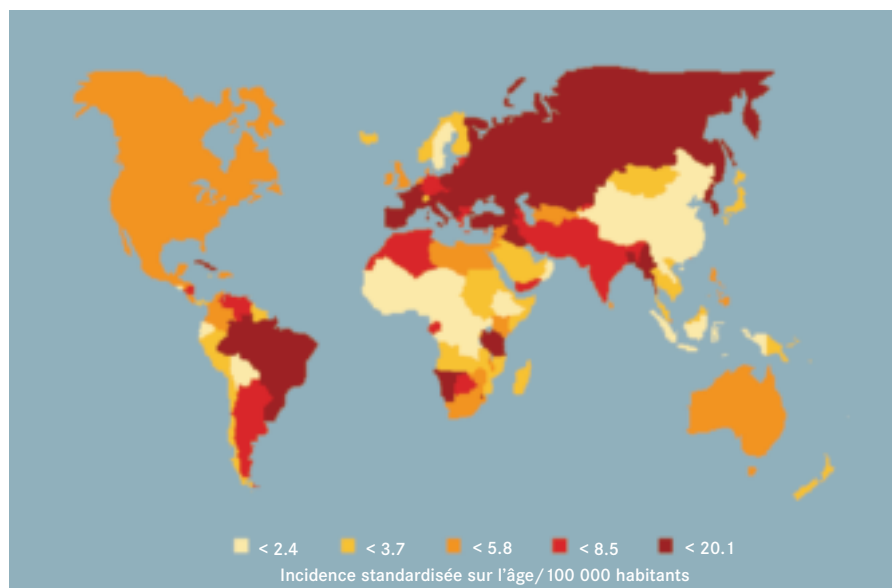


Fig. 5.89 Incidence mondiale du cancer du larynx chez l'homme. Les pays à haut risque sont situés en Europe du Sud et de l'Est, en Amérique latine et en Asie occidentale.

la tête et du cou dans les pays développés, aux Caraïbes et dans les pays d'Amérique du Sud [1-3]. On considère que le tabagisme serait responsable d'environ 41 % des cancers du larynx et de la bouche/du pharynx chez l'homme et de 15 % de ces cancers chez la femme, partout dans le monde. Ces proportions varient selon les différentes populations. On a aussi découvert que le tabagisme est un facteur de risque important du cancer du rhino-pharynx dans des populations par ailleurs à faible risque. Il a été démontré que ces facteurs de risque ont un effet "multiplicateur" ou synergique pour les cancers du larynx et pour les cancers oro-pharyngés.

Dans le sous-continent indien, la consommation de tabac sous forme de chique de bétel (combinaison de feuille de bétel, de chaux éteinte, de noix d'arec et de tabac, avec ou sans autres condiments), de bidis (cigarette locale roulée à la main de feuille séchée de temburni contenant du tabac grossier) et de boissons alcoolisées brutes brassées sur place, constituent les principaux facteurs étiologiques. Le rôle de la chique de bétel sans tabac n'est pas clair, bien qu'une récente étude cas-témoins menée au Pakistan ait rapporté un risque

élevé de cancer de la bouche [4]. La pratique de fumer à l'envers (qui consiste à placer dans la bouche l'extrémité incandescente de la cigarette pour ressentir une chaleur intense) est un facteur de risque de cancer de la voûte palatine. Le tabac à priser est un nouveau facteur de risque de cancer de la bouche, en particulier chez l'homme jeune aux Etats-Unis.

Une alimentation généralement insuffisante, particulièrement si elle est pauvre en légumes et en fruits, constitue un autre facteur de risque du cancer de la bouche [5]. De même, des études indiquent l'existence d'un effet protecteur d'une alimentation riche en légumes et en fruits (réduction du risque de 20 à 60 %). Une consommation importante de poissons et de viandes salées et la libération de nitrosamines lors de la cuisson de ces aliments ont été liées au cancer du rhino-pharynx dans les régions endémiques. L'infection orale par le virus du papillome humain (VPH) (transmission sexuelle ou périnatale) est associée à un risque accru de développement de carcinome épidermoïde de la tête et du cou [6]. Les estimations globales de la prévalence du VPH dans le carcinome épidermoïde de la tête

et du cou sont très variables, entre 8 et 100%, mais dans un sous-type pathologique laryngé inhabituel, le carcinome laryngé verruqueux, la prévalence du VPH est de 100 %. On a découvert que les tumeurs de l'oropharynx (et en particulier du tissu amygdalien) sont trois fois plus susceptibles d'être positives pour le VPH que les tumeurs en d'autres sites de la tête et du cou. Les femmes ayant un antécédent de carcinome du col de l'utérus *in situ* ou invasif présentent aussi un risque deux à quatre fois supérieur de cancer de la bouche ou du larynx, en plus du risque accru d'autres cancers liés au VPH. D'autres facteurs de risque impliqués dans le cancer du larynx incluent la laryngite chronique, le reflux gastrique chronique et l'exposition aux poussières de bois, à l'amiante ou aux rayonnements ionisants.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr est importante dans l'étiologie du cancer du rhino-pharynx. Ce virus ne se trouve pas dans les cellules épithéliales normales du rhino-pharynx mais on le trouve dans



Fig. 5.91 Homme adepte de la chique de paan-masala dans le Kerala, dans le Sud de l'Inde, présentant les ingrédients de la chique de bétel (feuille de bétel, noix d'arec, chaux éteinte et tabac). Cette habitude est associée à un risque élevé de cancer de la bouche.

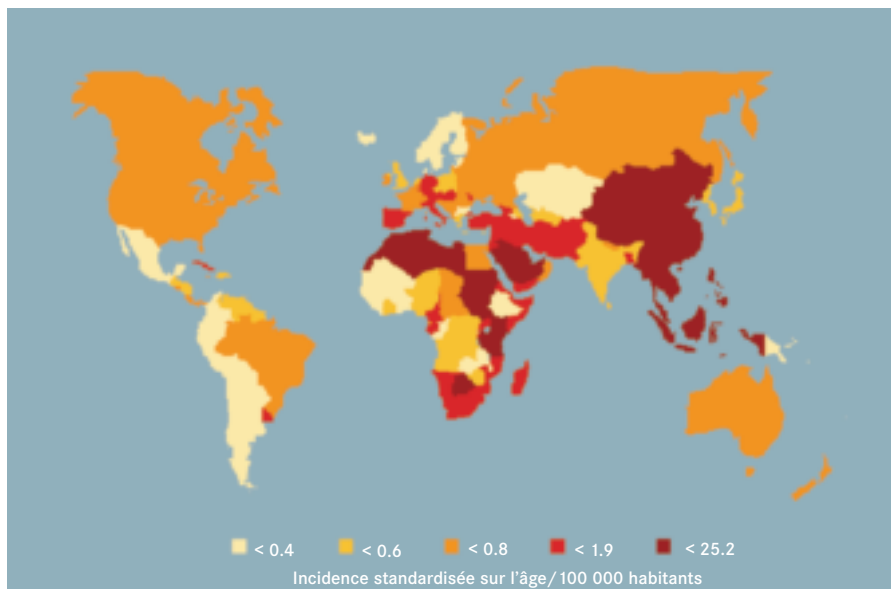


Fig. 5.90 Incidence mondiale du cancer du rhino-pharynx chez l'homme. Ce cancer est très courant dans le Sud de la Chine.

toutes les cellules tumorales du rhino-pharynx et même dans les lésions dysplasiques précurseurs [7] (*Les infections chroniques*, p. 56).

Détection

Bien que de nombreux cancers de la tête et du cou touchent des zones anatomiques accessibles, un diagnostic tardif est courant. Les symptômes du cancer de la bouche incluent des douleurs, des hémorragies, des difficultés à ouvrir la bouche, à mâcher, à déglutir et à parler, ainsi qu'un gonflement du cou. Les lésions précoces sont souvent indolores et présentes sous forme de plaques muqueuses rouges veloutées légèrement surélevées, sous forme de lésions ponctuelles ou sous forme d'ulcères ou d'excroissances indurés de petite taille. Aux stades plus avancés, une grande masse ulcéroproliférative présentant des zones de nécrose et une extension aux structures voisines comme l'os, les muscles et la peau, peuvent être observées. Les cancers de la cavité buccale peuvent être précédés ou accompagnés de leucoplasies (Fig. 5.92) ou d'une rigidité et d'une fibrose muqueuse, d'une limitation de l'ouverture de la bouche et de la mobil-

ité de la langue (fibrose de la sous-muqueuse buccale). De 5 à 15 % des patients atteints d'un cancer de la muqueuse de la lèvre présentent des métastases des ganglions lymphatiques, contre plus de 50 à 70 % des patients atteints de cancers de la langue et du plancher de la bouche. Les métastases à distance de cancers de la bouche sont rares. Un examen soigneux de la bouche et une palpation du cou permettent le diagnostic, confirmé par biopsie.

L'examen visuel de la bouche des sujets à haut risque permet le diagnostic précoce de lésions buccales précancéreuses [8, 9]. Cependant, l'efficacité d'un dépistage organisé en matière de réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer de la bouche reste à établir.

Une masse asymptomatique dans la région supérieure du cou chez l'adulte est fréquemment associée à une tumeur oropharyngée (base de la langue et amygdale) ou hypopharyngée primaire. Une biopsie par aspiration à l'aiguille fine et une laryngoscopie directe, visant à identifier la tumeur primaire, sont obligatoires. Souvent, une panendoscopie chirurgicale avec amygdalectomie sont indiquées. Les patients atteints d'un cancer du pharynx

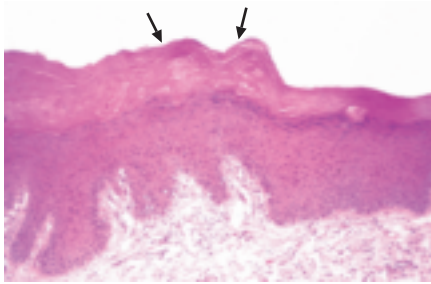


Fig. 5.92 Leucoplasie buccale avec dysplasie légère ; la leucoplasie est une lésion précurseur du cancer de la bouche.



Fig. 5.93 Cancer invasif modérément avancé de la muqueuse buccale.

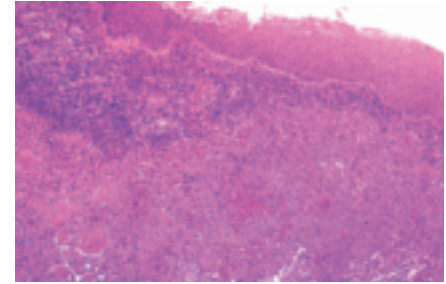


Fig. 5.94 Carcinome épidermoïde invasif bien différencié du larynx.

peuvent se plaindre de difficultés à déglutir et d'une voix rauque, particulièrement aux stades avancés. Les symptômes précoces du cancer du larynx sont une voix rauque et une dysphagie, des douleurs et une masse au niveau du cou. Dans la plupart des cas, le premier signe de cancer du rhino-pharynx est une masse dans le cou (due à des métastases des ganglions lymphatiques). Comme la tumeur est proche des forams, qui sont traversés par plusieurs nerfs crâniens, des signes liés à leur compression peuvent être présents, ainsi que des douleurs, une obstruction des trompes d'Eustache et une obstruction nasale. La détection précoce du cancer du rhino-pharynx grâce à la recherche de titres élevés d'anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr a été largement pratiquée parmi les populations du Sud de la Chine, bien qu'à ce jour on ne sache pas s'il permet de prévenir les décès.

Pathologie et génétique

La plupart des cancers de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes qui peuvent être peu différenciés, moyennement différenciés ou bien différenciés en fonction du degré de kératinisation (Fig. 5.94). D'autres variantes du carcinome épidermoïde incluent le carcinome verrouillé, le carcinome épidermoïde sarcomatoïde et le lympho-épithéliome [10]. La grande majorité des cancers du rhino-pharynx dans les régions endémiques sont de type histologique non kératinisant et indifférencié, alors que dans les pays non endémiques, quelque 30 à 50 % des cancers sont des carcinomes épidermoïdes kératinisants [11].

Les maladies liées à un risque accru de cancer de la tête et du cou sont les troubles de la différenciation épithéliale comme la dyskeratosis congenita et les syndromes de déficience de réparation de l'ADN comme le syndrome de Bloom, la maladie de Fanconi, l'ataxie télangiectasie et le xeroderma pigmentosum (*Activation des agents cancérogènes et réparation de l'ADN*, p. 89). Une composante génétique forte liée au risque de cancer du rhino-pharynx est évidente. Les populations migrantes originaires de Chine ou d'Afrique du Nord semblent conserver leur risque élevé, de même que leurs enfants nés dans un nouveau pays d'accueil. Une association a été rapportée entre le profil HLA et le risque de cancer du rhino-pharynx, et une étude portant sur des fratries atteintes à Singapour a permis d'identifier un locus génétique proche du complexe HLA lié à un risque de cancer du rhino-pharynx multiplié par 20.

Des anomalies cytogénétiques ont été observées dans le cadre du cancer épidermoïde de la tête et du cou, parmi lesquelles le gain ou la perte du chromosome Y et des anomalies affectant d'autres locus ; des caryotypes très complexes sont fréquents [12] (Fig. 5.96). Les altérations génétiques observées dans le cancer de la bouche incluent une activation de proto-oncogènes comme la cycline D1, *MYC*, *RAS*, *EGFR* et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur comme ceux codant pour p16^{INK4A} et p53, ainsi que d'autres locus potentiellement suppresseurs [13]. Les modifications précoces incluent la perte de gènes suppresseurs de tumeur sur les chromosomes 13p et 9p, puis 17p. Des mutations et une

surexpression de *p53* sont observées au cours de la progression des lésions pré-invasives en lésions invasives. Les mutations de *p53* sont observées plus fréquemment dans les pays développés (40 à 50 %) que dans les pays en développement (5 à 25 %). Les tumeurs que l'on trouve en Inde et en Asie du Sud-Est sont caractérisées par l'implication des oncogènes *RAS*, avec une mutation, une perte d'hétérozygotie (*HRAS*) et une amplification (*KRAS* et *NRAS*). Divers polymorphismes génétiques touchant des gènes tels *GSTM1* ou *CYP450A1* sont associés à la cancérogénèse du cancer de la bouche.

Traitement

La chirurgie et la radiothérapie sont à la base du traitement du cancer de la bouche. Les patients présentant une



Fig. 5.95 Survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer de la cavité buccale. Les données pour les Etats-Unis incluent les cancers de la bouche et du pharynx.

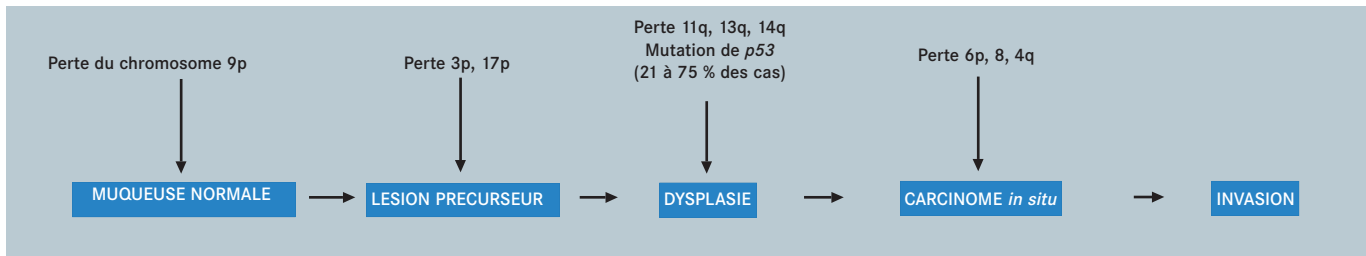


Fig. 5.96 Altérations génétiques dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. C'est l'accumulation, et pas nécessairement l'ordre d'apparition, de ces modifications génétiques qui détermine la progression.

tumeur à des stades précoces ou intermédiaires sont traités dans un but curatif avec une morbidité modérée, alors que les patients présentant une tumeur plus avancée sont traités par radiothérapie et chimiothérapie. La chirurgie radicale vise à obtenir des marges chirurgicales sans tumeur tout en préservant les structures anatomiques critiques. Cependant, la reconstruction après résection, pour préserver la fonction et l'aspect esthétique, représente un défi majeur. La radiothérapie est administrée soit par des rayonnements externes émis par un appareil de télécobalthérapie soit par un accélérateur linéaire. Le traitement fondamental des métastases des ganglions lymphatiques est la dissection radicale avec ou sans radiothérapie post-opératoire. Pour les patients atteints d'un cancer du larynx, les tumeurs très précoces et le cancer *in situ* peuvent être traités par chirurgie locale, alors que les tumeurs invasives précoces peuvent être traitées par radiothérapie. Les tumeurs plus avancées peuvent être traitées principalement par chimiothérapie d'induction ou par chimioradiothérapie, la laryngectomie étant réservée comme procédure d'ultime recours. Le cancer précoce du rhino-pharynx est traité par radiothérapie intensive et les cancers plus avancés doivent être traités par une association de chimioradiothérapie et d'une chimiothérapie adjuvante. On peut aussi utiliser la radiothérapie pour stériliser un cancer microscopique résiduel après chirurgie. Chez les patients faibles présentant des tumeurs accessibles (taille inférieure à 3 cm), la brachythérapie, pendant 3 à 5 jours, peut être curative. La radiothérapie, appliquée à la tête et au cou, peut avoir des effets

secondaires gênants. Une inflammation aiguë de la peau et des muqueuses et parfois des ulcérations, ainsi qu'une surinfection par *Candida* (champignon), peuvent rendre impossible l'ingestion normale d'aliments et nécessiter l'utilisation d'une sonde gastrique. Des effets plus tardifs peuvent être une perte du goût, une production réduite de salive plus épaisse et une sécheresse buccale [14]. L'évaluation de l'hygiène bucco-dentaire et des traitements dentaires avant le début de la radiothérapie sont extrêmement importants. Il n'a pas été prouvé que la chimiothérapie entraîne une amélioration globale de la survie, bien que des associations de médicaments cytotoxiques comme le cisplatine, le méthotrexate, le 5-fluoro-uracile et la bléomycine, puissent provoquer une réduction spectaculaire de la tumeur dans 80 à 90 % des cas. Une approche combinée de chimioradiothérapie, semble améliorer la survie globale [15]. Les facteurs pronostiques les plus importants du cancer de la bouche sont l'atteinte régionale des ganglions lymphatiques, la taille de la lésion primaire, le site primitif de cancer dans la cavité buccale et l'âge. La présence d'une métastase de ganglion lymphatique est le facteur pronostique négatif le plus important pour le carcinome épidermoïde de la bouche et du pharynx. Les caractéristiques histopathologiques agressives sont une invasion importante des vaisseaux lymphatiques, une infiltration périneurale ou un grade élevé. Une surexpression de Bcl-2 est associée à une meilleure survie des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou après radiothérapie, ainsi qu'à un meilleur contrôle local et à l'absence d'atteinte locale des ganglions lymphatiques.

Des anomalies de 11q13 sont associées à un mauvais pronostic [12]. La survie à cinq ans dans la population générale en cas de cancer de la bouche est la plupart du temps inférieure à 50 % (Fig. 5.97) [17]. Les femmes ont généralement un taux de survie supérieur à celui des hommes. La survie à cinq ans pour ce cancer s'est très peu améliorée, de même que celle pour les autres cancers de la tête et du cou, au cours des 40 dernières années [18]. Les cancers de la tête et du cou traités à un stade précoce ont un bon taux de guérison, mais plus de 60 % des patients présentent une atteinte avancée. De plus, un pourcentage important de patients atteints de carcinome épidermoïde développent ensuite une seconde tumeur primitive malgré une guérison initiale. Les patients peuvent aussi être confrontés à une forte diminution de leur qualité de vie après traitement chirurgical définitif ; malgré une amélioration de la rééducation et de la chirurgie reconstructrice, les séquelles esthétiques et fonctionnelles peuvent être importantes. La survie relative globale des patients atteints de cancer du larynx varie de 60 à 70 % en Europe et en Amérique du Nord, mais elle est moindre dans les pays en développement. Elle dépend fortement du site de cancer, qui lui-même dépend des facteurs étiologiques en cause. Dans les pays où la consommation d'alcool est élevée, le pronostic est plus réservé car on y compte plus de tumeurs de la partie supérieure du larynx, pour lesquelles la survie est moins bonne.

REFERENCES

1. IARC (1985) *Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 37)*, Lyon, IARCPress.
2. IARC (1986) *Tobacco Smoking (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38)*, Lyon, IARCPress.
3. IARC (1988) *Alcohol drinking (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans, Vol. 44)*, Lyon, IARCPress.
4. Merchant A, Husain SS, Hosain M, Fikree FF, Pitiphat W, Siddiqui AR, Hayder SJ, Haider SM, Ikram M, Chuang SK, Saeed SA (2000) Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. *Int J Cancer*, 86: 128-131.
5. Steinmetz KA, Potter JD (1991) Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control*, 2: 325-357.
6. Gillison ML, Koch WM, Shah KV (1999) Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol*, 11: 191-199.
7. IARC (1997) *Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus / Human Herpesvirus 8 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 70)*, Lyon, IARCPress.
8. Fernandez-Garrote L, Sankaranarayanan R, Lence anta JJ, Rodriguez-Salva A, Parkin DM (1995) An evaluation of the oral cancer control programme in Cuba. *Epidemiology*, 6: 428-431.
9. Sankaranarayanan R, Mathew B, Jacob B, Thomas G, Somanathan T, Pisani P, Pandey M, Ramadas K, Najeeb K, Abraham E (2000) Early findings from a community-based, cluster randomized, controlled oral cancer screening trial in Kerala, India. The Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. *Cancer*, 88: 664-673.
10. Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA (1997) Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, 741-799.
11. Chan AT, Teo PM, Johnson PJ (1998) Controversies in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 10: 219-225.
12. Oh Y, Mao L (1997) Biomarkers in head and neck carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 9: 247-256.
13. Schwartz JL (2000) Biomarkers and molecular epidemiology and chemoprevention of oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med*, 11: 92-122.
14. Norman JE de B (1998) Cancers of the head and neck. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers,
15. Adelstein DJ (1998) Recent randomized trials of chemoradiation in the management of locally advanced head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*, 10: 213-218.
16. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L, Gore M, Ironside J, MacDougall RH, Heise C, Randlev B, Gillenwater AM, Bruso P, Kaye SB, Hong WK, Kirn DH (2000) a controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med*, 6: 879-885.
17. Berrino F, Capocaccia J, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A, eds (1999) *Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO-CARE-2 Study (IARC Scientific Publications, No. 151)*, Lyon, IARCPress.
18. Clayman GL, Lippma SM, Laramore GE, Hong WK (1997) Head and neck cancer. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins.

SITE INTERNET

NCI Head and Neck Cancer Homepage:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerbodylocation/page1>

LES LYMPHOMES

RESUME

- > Les lymphomes malins sont classés dans la catégorie maladie de Hodgkin ou dans celle des lymphomes non hodgkiniens.
- > La maladie de Hodgkin touche principalement les enfants et les sujets âgés dans les pays en développement et les adultes jeunes dans les pays plus développés ; 62 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.
- > L'incidence des lymphomes non hodgkiniens malins augmente dans le monde ; plus de 280 000 nouveaux cas surviennent chaque année, principalement dans les pays les plus développés.
- > Le lymphome de Burkitt est un sous-type de lymphome malin à cellules B fréquent en Afrique et dans les régions endémiques pour le paludisme. Les lymphomes à cellules B peuvent aussi être provoqués par une immunodépression. Les deux sont couramment associés au virus d'Epstein-Barr.
- > Les progrès réalisés en matière de chimiothérapie ont permis d'atteindre un taux de survie à cinq ans pour la maladie de Hodgkin supérieur à 70 % ; la survie à cinq ans pour les lymphomes non hodgkiniens a augmenté, atteignant 60 à 70 %.

Définition

Le terme lymphome couvre un groupe hétérogène de néoplasies du tissu lymphoïde. Traditionnellement, on classe les lymphomes soit comme maladie de Hodgkin soit comme lymphomes non hodgkiniens, ces entités distinctes ayant des schémas différents de comportement et de réponse au traitement. Au sein de chacune des deux entités, on distingue divers sous-types.

Epidémiologie

Les lymphomes non hodgkiniens constituent un groupe très varié de néoplasmes. A l'exclusion des types qui se manifestent généralement sous forme de leucémies plutôt que sous forme d'agrégats cellulaires simples ou multiples, on compte environ 287 000 cas de lymphomes non hodgkiniens dans le monde

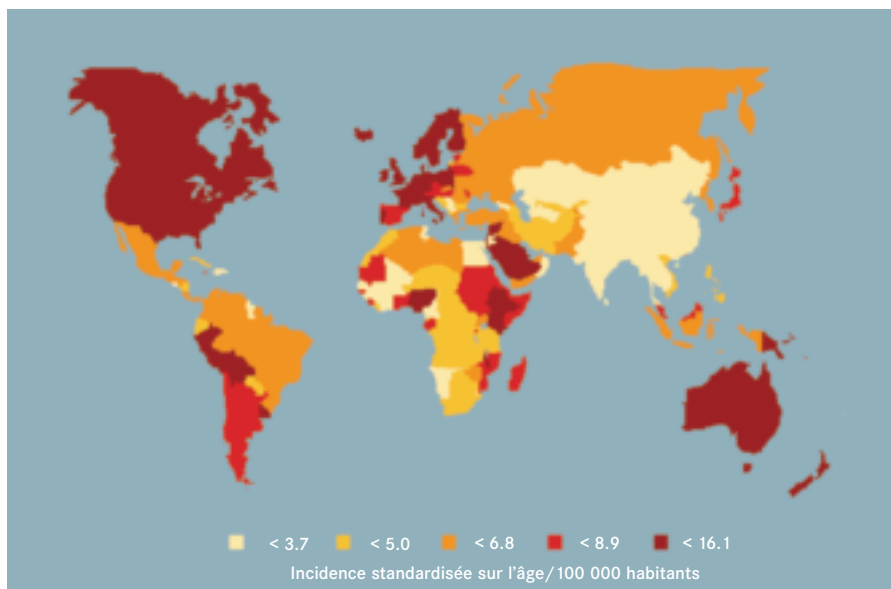


Fig. 5.97 Incidence mondiale des lymphomes non hodgkiniens chez l'homme. La maladie est surtout courante dans les pays développés, bien que certaines régions d'incidence modérée à forte soient observées dans certains pays du Moyen-Orient et dans certaines régions d'Afrique sub-saharienne.

chaque année. Le nombre d'hommes touchés est plus élevé que le nombre de femmes (17,1 cas pour 100 000 hommes contre 11,2 cas pour 100 000 femmes aux Etats-Unis) et l'incidence augmente avec l'âge. Géographiquement, c'est dans les pays développés que les lymphomes non hodgkiniens sont les plus courants (52 % du nombre total de cas dans le monde, septième cancer le plus fréquent dans les pays les plus développés), bien qu'on trouve des zones d'incidence modérée à élevée dans certains pays du Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Israël) et dans certaines régions d'Afrique sub-saharienne (Fig. 5.97). Ceci est dû à l'incidence élevée du lymphome de Burkitt, sous-type agressif de lymphome non hodgkinien, en particulier chez l'enfant en Afrique tropicale. Les taux de lymphome de Burkitt sont aussi élevés en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Les taux d'incidence de lymphome non hodgkinien ont augmenté de façon spectaculaire au cours des 20 dernières années, en particulier dans les pays

développés, y compris en Europe occidentale, en Amérique du Nord et en Australie (Fig. 5.99). Ceci pourrait s'expliquer en partie par un meilleur diagnostic ou par le changement des systèmes de classification. Cependant, ces considérations ensemble n'expliquent pas l'ampleur de l'augmentation. De même, le fait que le lymphome non hodgkinien soit une complication du SIDA (observée dans 5 à 10 % des cas de SIDA dans les pays en développement) n'explique pas complètement la tendance à l'augmentation. A l'inverse de l'incidence, les taux de mortalité ont globalement diminué, grâce à une amélioration du traitement.

La maladie de Hodgkin représente environ 23 % des lymphomes malins dans le monde (environ 62 000 cas par an). On observe une prédominance chez l'homme (ratio homme/femme de 1,6/1). Dans les pays en développement, la maladie de Hodgkin (principalement le sous-type à cellularité mixte) touche essentiellement l'enfant et le sujet âgé, alors que dans les



Fig. 5.98 Lymphome non hodgkinien visible dans le cou d'un patient atteint de SIDA.

pays développés, on observe un pic chez l'adulte jeune (principalement le sous-type avec sclérose nodulaire). La maladie est rare dans les populations d'Asie orientale et d'Asie du Sud-Est, quel que soit l'âge (Fig. 5.100). La distribution de la maladie de Hodgkin chez les Noirs américains est plus proche de celle observée chez les Américains de race blanche que chez les Noirs africains, ce qui semble indiquer une influence des conditions socio-économiques sans doute plus importante que l'ethnicité sur la détermination du risque. Dans les pays développés, l'incidence a chuté au cours des 20 dernières années [1]. Les taux de mortalité sont aussi en diminution, probablement grâce à l'efficacité du traitement.

Etiologie

Lymphome non hodgkinien

Les patients infectés par le VIH/SIDA (encadré : *Les tumeurs associées au VIH/SIDA*, p. 60) ou qui ont suivi un traitement immunosuppresseur (*Immuno-dépression*, p. 68) ont un risque plus élevé de développer un lymphome non hodgkinien [2]. Les infections virales, (par exemple, VIH-1, VTLH-1 et VEB), sont aussi associées au lymphome non hodgkinien. L'infection de l'estomac par *Helicobacter pylori* est associée au lymphome gastrique. Le travail agricole avec exposition possible à des pesticides (en particulier les herbicides chlorophénoxy) et une exposition professionnelle à des solvants ou à des engrais ont été impliqués, mais ces causes possibles de lymphome non hodgkinien restent à confirmer. Le risque de lymphome non hodgkinien augmente chez les sujets ayant un antécé-

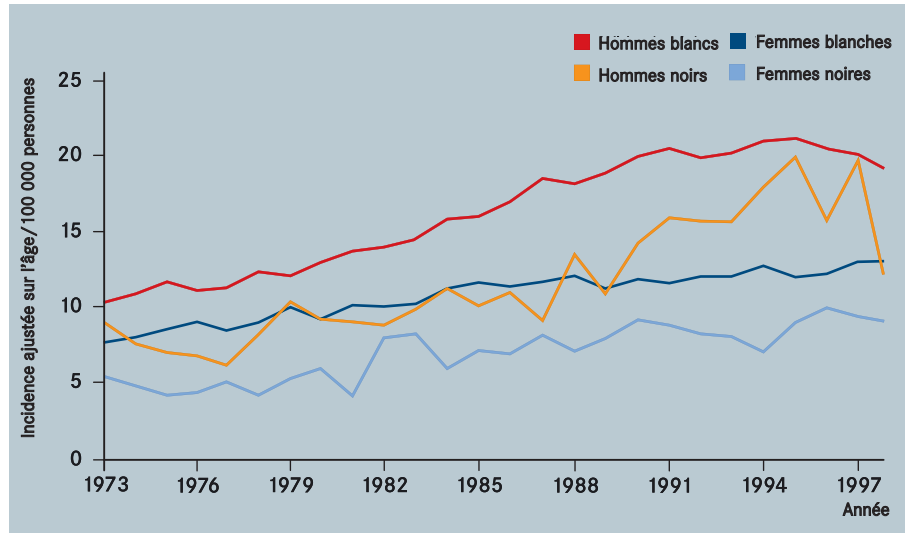


Fig. 5.99 Tendances de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens aux Etats-Unis. Les taux sont en augmentation, comme ailleurs dans le monde.

dent familial de lymphome ou de cancer hématologique [2].

Maladie de Hodgkin

Une relation a été établie entre un sous-groupe de cas de maladie de Hodgkin, en particulier le type cellulaire mixte, et le virus d'Epstein-Barr (VEB) [2]. Dans l'ensemble, environ 45 % des cas sont peut-être attribuables à ce virus. La

présence du VEB dans des tumeurs semble être liée à l'âge et aux conditions socio-économiques. Le VEB est impliqué dans l'étiologie du lymphome de Burkitt, en particulier en Afrique tropicale où plus de 95 % des tumeurs contiennent ce virus. La proportion de tumeurs positives pour le VEB est bien moindre parmi les cas de maladie de Hodgkin sporadique survenant en Europe et en Amérique du Nord. La dis-

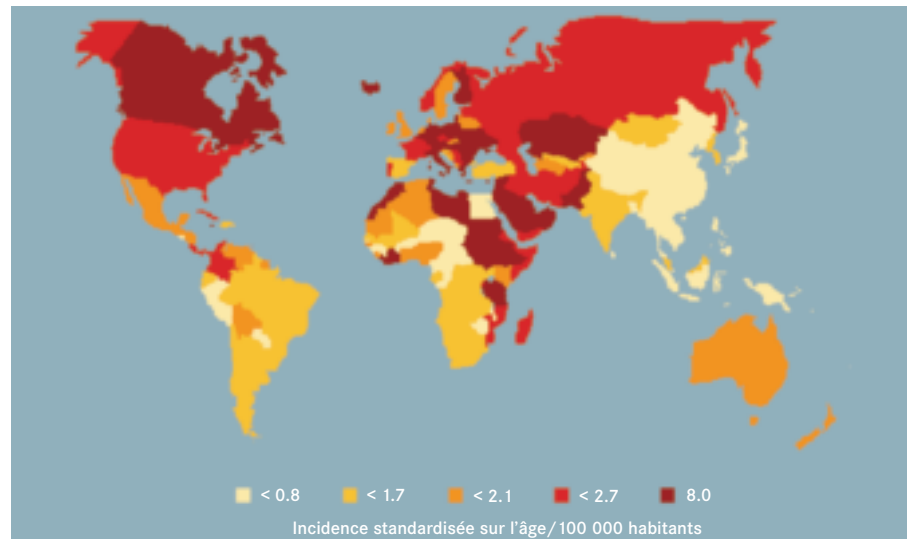


Fig. 5.100 Incidence mondiale de la maladie de Hodgkin chez l'homme. La maladie est rare dans les populations d'Asie orientale et d'Asie du Sud-Est.

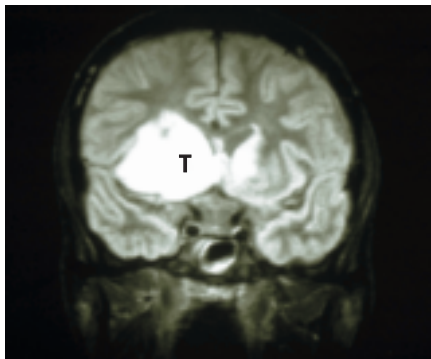


Fig. 5.101 Cliché IRM du cerveau d'un patient infecté par le VIH présentant un lymphome de grande taille (T) touchant le noyau lenticulaire.



Fig. 5.102 Lymphome non hodgkinien folliculaire.

tribution géographique singulière du lymphome de Burkitt ne peut cependant pas s'expliquer uniquement par le VEB, puisque l'infection par ce virus est ubiquiste. Des soupçons ont pesé sur le paludisme comme prédisposition au lymphome de Burkitt en présence d'une infection par le VEB. Il existe aussi une association entre l'exposition chronique au bois ou aux sous-produits du bois et un risque accru. Le risque de maladie de Hodgkin augmente aussi chez les patients infectés par le VIH.

Détection

Le symptôme le plus courant du lymphome non hodgkinien est un gonflement indolore des ganglions lymphatiques dans le cou, dans la région axillaire ou au niveau de l'aîne. Celui-ci peut être associé à ce qu'on appelle des 'symptômes B' de fièvre inexplicable, sueurs nocturnes et perte de poids. D'autres symptômes incluent fatigue, malaises, prurit ou symptômes liés à des atteintes organiques (par exemple indigestion provoquée par un

lymphome gastrique). Les atteintes extraganglionnaires sont fréquentes. Le diagnostic dépend de l'obtention d'une biopsie de tissu, habituellement par excision d'un ganglion volumineux. L'examen pathologique est crucial pour identifier le type de lymphome.

La détermination du stade nécessite souvent une numération globulaire complète, un dépistage biochimique avec tests de la fonction hépatique et de la fonction rénale, une radiographie du thorax, une TDM du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis et une biopsie de moelle osseuse. Dans certains cas, une ponction lombaire est requise pour évaluer l'atteinte du système nerveux central, qui peut avoir des implications thérapeutiques importantes. La maladie de Hodgkin survient habituellement au niveau des ganglions lymphatiques (souvent ceux du cou) et ne s'étend que rarement hors des tissu lymphoïdes primaires. Le diagnostic exige une biopsie tissulaire, dans l'idéal un ganglion lymphatique complet. Un grand nombre des techniques de stadification de la maladie sont les mêmes que pour le lymphome non hodgkinien, et le système de classification d'Ann Arbor est utilisé pour fournir des informations afin de planifier le traitement et aider à l'évaluation de la réponse.

Pathologie et génétique

Les lymphomes représentent tout un éventail de maladies (Tableau 5.10). Les progrès de la biologie moléculaire, de la génétique et de l'immunologie ont permis des modifications en profondeur de la classification des néoplasmes des cellules lymphoïdes, au cours de ces 20 dernières années. Dans le système de classification révisé euro-américain, trois grandes catégories sont reconnues : maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens à cellules B et à cellules T. Une classification OMS a été récemment publiée [3] ; auparavant, la classification IWF (International Working Formulation) était la plus largement utilisée. Les lymphomes non hodgkiniens sont dérivés des lymphocytes T ou B. Dans les pays occidentaux, les tumeurs à cellules B sont plus courantes (environ 75 % des cas), alors que les tumeurs à cellules T sont moins fréquentes mais généralement plus agressives sur le plan biologique. Les tumeurs à cellules T sont relativement plus courantes en Asie orientale. Un lymphome folliculaire est déterminé par la rétention des follicules dans un ganglion lymphatique (Fig. 5.102), alors qu'un lymphome diffus résulte de l'infiltration du ganglion avec effacement des follicules par les cellules malignes. La taille des lymphocytes malins est également importante.

A l'inverse, la maladie de Hodgkin est caractérisée par la présence de cellules

Diagnostic	% du nombre total de cas
Lymphome diffus à cellules B	30,6
Lymphome folliculaire	22,1
Lymphome MALT	7,6
Lymphomes à cellules T matures (sauf LAGC)	7,6
Leucémie lymphocytaire chronique/lymphome lymphocytaire à petites cellules	6,7
Lymphome à cellules du manteau	6,0
Lymphome médiastinal à grandes cellules B	2,4
Lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC)	2,4
Lymphome de Burkitt	2,5
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale	1,8
Lymphome lymphoblastique à lymphocytes T précurseurs	1,7
Lymphome lymphoplasmocytaire	1,2
Autres types	7,4

Tableau 5.10 Fréquence des divers types de lymphomes non hodgkiniens.

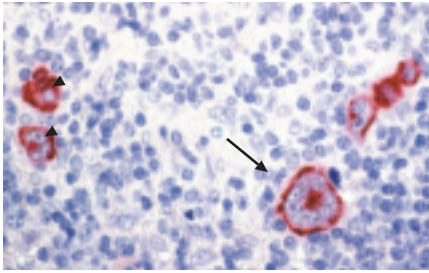


Fig. 5.103 Maladie de Hodgkin classique. Les cellules de Hodgkin (flèche) et de Reed-Sternberg (têtes de flèches) infectées par le virus d'Epstein-Barr expriment fortement la protéine membranaire latente codée par le virus (LMP1).



Fig. 5.104 Lymphome de Burkitt se présentant sous la forme d'une tumeur importante de la mâchoire chez un enfant africain.

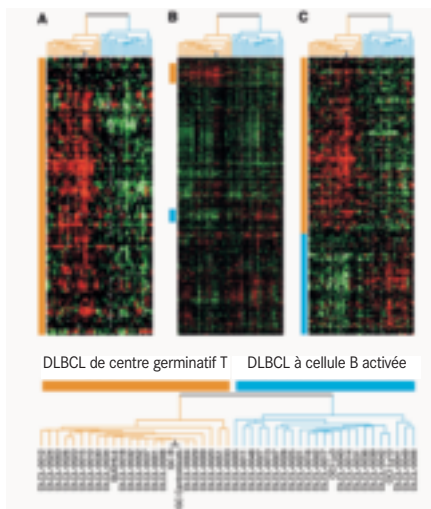


Fig. 5.105 La technologie des biopuces peut être utilisée pour identifier deux schémas majeurs d'expression génétique dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL). L'un présente une signature de centre germinatif de lymphocyte T, l'autre une signature de cellule B activée. L'analyse est fondée sur l'expression d'environ 12 000 gènes.

géantes multinucléées qu'on appelle "cellules de Reed-Sternberg", qui peuvent être rares dans un échantillon de biopsie particulier et dans la prolifération cellulaire voisine. La classification euro-américaine révisée des lymphomes [4] couvre aussi la maladie de Hodgkin ; quatre sous-groupes histologiques de celle-ci sont reconnus : avec sclérose nodulaire, à cellularité mixte, à prédominance lymphocytaire et à déplétion lymphocytaire.

De nombreuses anomalies cytogénétiques et moléculaires observées dans le lymphome non hodgkinien, en particulier le lymphome de Burkitt, sont dues à une translocation de l'oncogène *C-MYC* depuis le chromosome 8 soit vers la région de la chaîne lourde d'immunoglobuline sur le chromosome 14, soit vers l'un des locus de chaîne légère sur les chromosomes 2 ou 22 [5]. Les innovations technologiques, telles que les biopuces, sont en train de révolutionner le diagnostic (Fig. 5.105). Les anomalies génétiques de la maladie de Hodgkin sont moins fréquemment décrites, peut-être en raison de la pauvreté des cellules malignes dans les échantillon de biopsie.

Traitement

Le traitement des lymphomes non hodgkiniens dépend de la classification pathologique, du stade de la maladie, du comportement biologique de la maladie,

de l'âge du patient et de son état de santé général [6, 7]. En général, il est pratique de classer les entités pathologiques en lymphomes non hodgkiniens indolents (peu évolutifs), agressifs ou hautement agressifs, ce qui est parallèle à la classification IWF.

Lymphomes non hodgkiniens indolents

Environ les deux tiers des lymphomes indolents, dans les pays développés, sont des lymphomes folliculaires qui se manifestent souvent à un stade avancé chez des patients de plus de 50 ans. Cette maladie a généralement une évolution longue et on en guérit rarement (sauf dans quelques cas diagnostiqués à un stade précoce). La survie médiane est de huit à dix ans et le traitement est souvent palliatif. La radiothérapie locale est utile lorsque l'atteinte est localisée et à un stade précoce. D'autres possibilités incluent les agents alcoylants, les analogues de la purine, la chimiothérapie d'association, l'interféron, les anticorps monoclonaux et un traitement à hautes doses avec greffe de cellules souches autologues. Le lymphome lymphoplasmacytoïde est souvent associé à une paraprotéine monoclonale et, comme le lymphome lymphocytaire à petites cellules/ leucémie lymphocytaire chronique, répond souvent à un traitement par agent alcoylant. Les lymphomes des zones marginales peuvent être divisés en lymphomes

Histologie	Translocations
à petites cellules clivées, folliculaire	t(14;18)(q32;q21.3)
à petites cellules non clivées (Burkitt et non Burkitt)	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)
à cellules centrocytaires/à cellules du manteau	t(11;14)(q13;q32)
à grandes cellules, diffus, à cellules B	t(3;14)(q27;q32) t(3;22)(q27;q11) t(2;3)(p12;q27)
lymphocytaire à petites cellules/extra-ganglionnaire (MALT)	t(11;18)(q21;q21.1)
à grandes cellules, anaplasique	t(2;5)(p23;q35)

Tableau 5.11 Quelques translocations chromosomiques fréquentes dans les lymphomes non hodgkiniens.

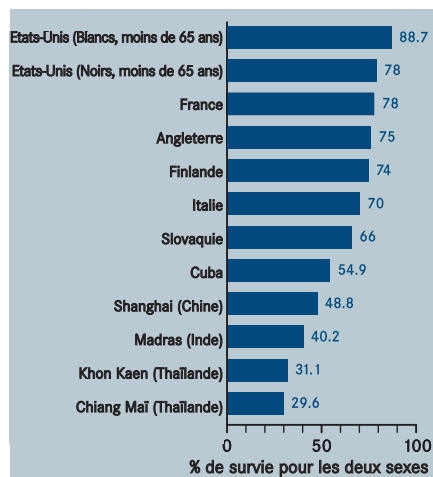


Fig. 5.106 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic de la maladie de Hodgkin.

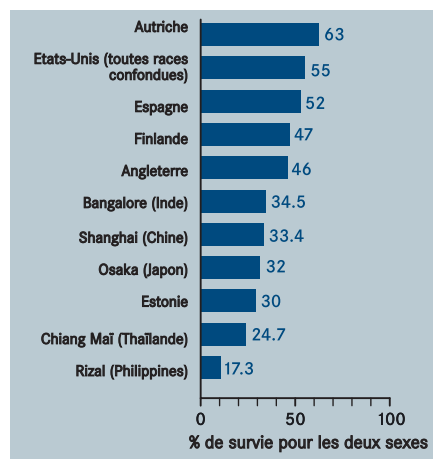


Fig. 5.107 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un lymphome non hodgkinien.

touchant les sites ganglionnaires (lymphomes monocytoides à cellules B) et en lymphomes touchant des sites extra-ganglionnaires, habituellement muqueux (gastro-intestinaux, pulmonaires, glandes salivaires, etc.), dans ce cas nommés lymphomes MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Les lymphomes gastriques MALT sont souvent associés à une infection par *H. pylori* et un traitement antibiotique adéquat entraîne souvent la disparition du lymphome, bien que cela prenne plus de six à douze mois [8]. Le lymphome splénique de la zone marginale, souvent nommé lymphome splénique à lympho-

cytes villeux, se traduit par une splénomégalie et répond habituellement à la splénectomie.

Lymphomes non hodgkiniens agressifs

Le lymphome diffus à grandes cellules est le plus courant de ce type de lymphomes. Sur le plan biologique, ces tumeurs sont plus agressives que les lymphomes indolents, bien qu'une rémission et même une guérison puissent être obtenues avec un traitement adéquat dans une proportion importante des cas. Les facteurs liés au pronostic chez ces patients sont l'âge, le stade de l'atteinte, l'indice fonctionnel, la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire et les concentrations de déshydrogénase lactique, qui peuvent être additionnés pour former l'indice international de pronostic (International Prognostic Index). Sur ce modèle, on peut identifier quatre groupes à risque ayant une survie à cinq ans attendue de 73 %, 51 %, 43 % et 26 % après traitement par une chimiothérapie classique à base d'anthracyclines (par exemple cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone). Les tentatives pour améliorer l'issue par des protocoles de chimiothérapie plus agressifs, les traitements de 'seconde et troisième générations', ont remporté peu de succès. Cependant, l'introduction de l'indice international de pronostic pourrait aider à identifier les patients qui bénéficieront de stratégies plus agressives [9]. Chez les patients présentant une récurrence après un traitement classique et ayant toujours une 'maladie sensible', la chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches semble être une option de secours raisonnable.

Maladie de Hodgkin

A l'inverse du traitement des lymphomes non hodgkiniens, le traitement de la maladie de Hodgkin est généralement dicté par le stade de la maladie plutôt que par l'histologie [10, 11]. La plupart des centres utilisent la radiothérapie pour un stade précoce (IA ou IIA) bien qu'on observe une tendance à envisager la chimiothérapie limitée comme une possi-

bilité de traitement. A tous les autres stades, on emploie la chimiothérapie et l'«étalon or» MOPP (mustine, vincristine, procarbazine et prednisone) a été remplacé par l'association ABVD [adriamycine (doxorubicine), bléomycine, vinblastine et dacarbazine] qui semble être aussi efficace sans avoir les mêmes effets secondaires (en particulier du point de vue de la fécondité et du développement de cancers secondaires). Le groupe d'étude allemand de la maladie de Hodgkin a proposé un modèle diagnostique pour le stade avancé de la maladie et a identifié sept facteurs influençant l'issue. Il s'agit de l'âge, du sexe, de l'histologie, des symptômes B, du nombre de sites touchés, du volume de l'atteinte et de la vitesse de sédimentation érythrocytaire. En utilisant ces modèles, il pourrait être possible d'identifier les patients ayant un mauvais pronostic qui devront bénéficier dès le départ de traitements à haute dose plus agressifs comme le protocole Stanford V (doxorubicine, vinblastine, moutarde, bléomycine, vincristine, étoposide et prednisone) ou BEACOPP [bléomycine, étoposide, adriamycine (doxorubicine), cyclophosphamide, oncovine (vincristine), procarbazine et prednisone] dès le départ (*Oncologie médicale*, p. 289).

La survie, pour la maladie de Hodgkin comme pour les lymphomes non hodgkiniens, a nettement augmenté avec le temps, grâce au développement d'une chimiothérapie plus efficace et de la greffe de moelle osseuse. La survie à cinq ans après diagnostic d'un lymphome non hodgkinien dans les pays les plus développés est supérieure à 50 %, mais elle n'est que de 17 à 35 % dans les pays en développement (Fig. 5.107). Actuellement, la survie des patients atteints de maladie de Hodgkin est liée à l'étendue de l'atteinte au moment du diagnostic ; globalement, à cinq ans, elle est comprise entre 70 % et 90 % en Amérique du Nord et en Europe, mais elle n'est que de 30 à 55 % dans les pays en développement (Fig. 5.106).

REFERENCES

1. Cartwright RA, Gilman EA, Gurney KA (1999) Time trends in incidence of haematological malignancies and related conditions. *Br J Haematol*, 106: 281-295.
2. Baris D, Zahm SH (2000) Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol*, 12: 383-394.
3. Jaffe ES, Lee Harris N, Stein H, Vardiman JW, eds (2001) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC Press.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84: 1361-1392.
5. Macintyre EA, Delabesse E (1999) Molecular approaches to the diagnosis and evaluation of lymphoid malignancies. *Semin Hematol*, 36: 373-389.
6. Bierman PJ, Armitage JO (1996) Non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol*, 3: 266-272.
7. Pinkerton CR (1999) The continuing challenge of treatment for non-Hodgkin's lymphoma in children. *Br J Haematol*, 107: 220-234.
8. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F (2000) The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*, 96: 410-419.
9. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*, 329: 987-994.
10. Horwitz SM, Horning SJ (2000) Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol*, 7: 235-240.
11. Aisenberg AC (1999) Problems in Hodgkin's disease management. *Blood*, 93: 761-779.

SITE INTERNET

NCI lymphomas home page
<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerbodylocation/page15>

LA LEUCEMIE

RESUME

- > La leucémie est le onzième cancer le plus courant dans le monde, avec plus de 250 000 nouveaux cas chaque année. Elle résulte d'une transformation maligne de globules blancs ou de leurs précurseurs. On identifie ses sous-types en fonction de la cellule d'origine (lymphocytaire ou myéloïde, etc.) et en fonction de l'évolution clinique (aiguë ou chronique).
- > L'étiologie de la leucémie est en grande partie inconnue, bien qu'une petite proportion des cas soit due au traitement par des anti-cancéreux ou à une exposition aux rayonnements ionisants. Les caractéristiques génétiques de nombreuses leucémies sont connues.
- > Le traitement de la leucémie aiguë a beaucoup progressé et a contribué à la définition des principes généraux de la chimiothérapie anti-cancéreuse et du traitement.
- > La survie varie beaucoup en fonction du type, les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ayant un taux de survie à cinq ans pouvant atteindre 70 %, tandis que les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ont un taux de survie de 20 à 30 % seulement.

Définitions

Les leucémies désignent des proliférations néoplasiques clonales de cellules immatures, ou blastes, du système hématopoïétique. Les principaux sous-types sont identifiés en fonction des cellules touchées, soit lymphoïdes (cellules B et T) soit myéloïdes (cellules granulocytaires, érythroïdes et mégacaryocytaires), et selon le caractère aigu ou chronique de la maladie.

Epidémiologie

Les leucémies représentent 3 % environ de l'ensemble des cancers incidents dans le monde, avec à peu près 257 000 nouveaux cas chaque année. Les taux d'incidence

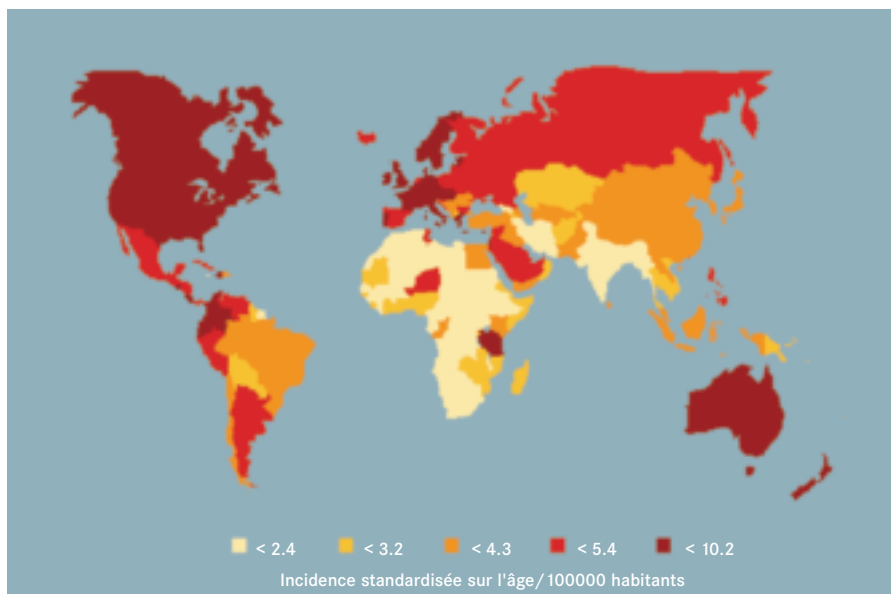


Fig. 5.108 Incidence mondiale des leucémies chez les femmes

tous types confondus vont de 1 à 12 pour 100 000 personnes. Une incidence relativement élevée est observée aux États-Unis, au Canada, en Europe occidentale, en Australie et en Nouvelle-Zélande, alors que ces taux sont généralement plus de deux fois inférieurs dans la plupart des pays d'Afrique et d'Asie (Fig. 5.108). Les tendances de l'incidence globale de la leucémie sont dans l'ensemble stables ou en faible augmentation. Cependant, une réduction substantielle des taux de décès par leucémie, en particulier chez l'enfant, est observée depuis les années 1960, grâce aux progrès du traitement et donc à l'amélioration de la survie.

On observe un pic d'incidence pour la leucémie au cours des quatre premières années de la vie, ce pic étant principalement dû à la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), qui est l'affection maligne la plus fréquente en pédiatrie, représentant près de 25 % des cas. Une fois l'enfance passée, on observe une diminution brutale des taux de leucémie avec l'âge, l'incidence la plus faible étant enregistrée entre 15 et 25 ans, après quoi on observe une

augmentation exponentielle jusqu'à l'âge de 85 ans (Fig. 5.110). La fréquence des leucémies pour 100 000 sujets à risque à l'âge de 85 ans est plus de 300 fois supérieure qu'entre 20 et 30 ans.

L'incidence globale de leucémie aiguë est de 4 cas pour 100 000 personnes, la forme habituelle de la maladie chez l'adulte étant la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), qui représente 70 % de la totalité des cas. Les formes plus différenciées ou chroniques de leucémie sont principalement des maladies de l'âge adulte, survenant rarement en dessous de 30 ans, dont l'incidence augmente progressivement avec l'âge. La leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 15 à 20 % des cas de leucémie, l'incidence mondiale étant de 1 à 1,5 cas pour 100 000 personnes. Pour les patients de plus de 50 ans, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est le type dominant de leucémie. L'ensemble des différents types de leucémie représente environ 195 000 décès dans le monde.



Fig. 5.109 Suite immédiate d'une explosion nucléaire. Une incidence accrue de leucémie et de certains autres types de cancers a été observée chez les survivants des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki.

Etiologie

La cause de la plus grande partie des leucémies est inconnue. Plusieurs facteurs de risque sont associés à des sous-types spécifiques de leucémie, mais pas de manière exclusive. Les rayonnements ionisants (bombes atomiques, procédures médicales, [par exemple 2, 3]) et l'exposition professionnelle au benzène sont associés à la leucémie aiguë myéloïde. La leucémie (principalement myéloïde aiguë) peut toucher une petite proportion des patients cancéreux traités par chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, thiotépa, tréosulphane ou étoposide, ainsi que par certaines chimiothérapies associées (*Les médicaments*, p. 48). On a observé des cas de leucémie à la suite de l'induction d'une anémie aplasique par un antibiotique, chloramphénicol. Certaines pathologies, comme la trisomie 21, ont été identifiées comme facteurs de risque de la leucémie chez l'enfant, mais, généralement, les causes ne sont pas connues. Certaines études ont montré un risque de leucémie chez l'enfant lié à une exposition résidentielle à des champs électromagnétiques de très basse fréquence, mais aucun lien de causalité n'a pu être établi [4].

L'infection par le virus HTLV-1 est responsable de la leucémie à cellules T chez l'adulte, maladie principalement observée dans les pays tropicaux et au Japon, rarement aux Etats-Unis et en Europe. Chez l'animal de laboratoire, en particulier chez la souris, de nombreux rétrovirus peuvent causer une variété de leucémies, mais ces rétro-

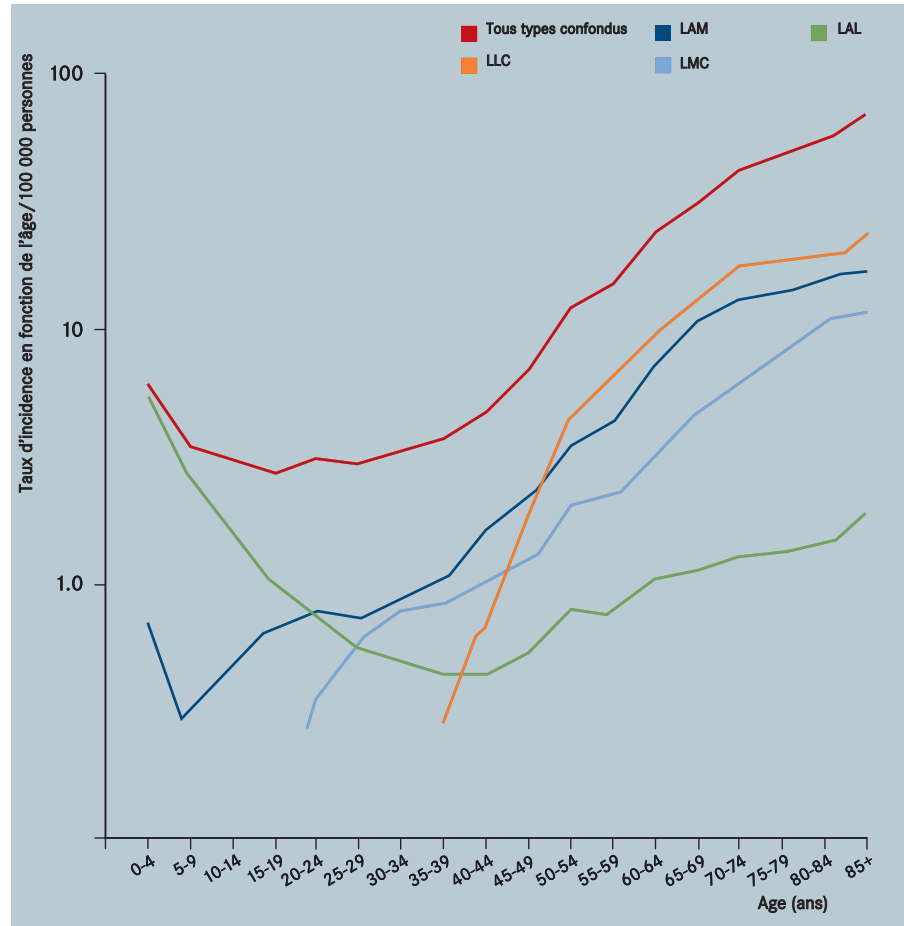


Fig. 5.110 Taux d'incidence spécifiques de l'âge aux Etats-Unis de l'ensemble des leucémies et des différents sous-types. LAM = leucémie aiguë myéloblastique, LAL = leucémie aiguë lymphoblastique, LLC = leucémie lymphoïde chronique, LMC = leucémie myéloïde chronique. Noter l'incidence élevée de LAL chez l'enfant.

virus n'ont pas été identifiés chez l'homme.

Détection

Dans le cas des leucémies myéloïdes, les principales manifestations résultent de l'inhibition de l'hématopoïèse normale. Celle-ci entraîne une anémie, responsable d'une fatigue, d'une leucopénie (raréfaction des globules blancs) à l'origine d'infections plus fréquentes, et d'une thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes) entraînant un plus grand risque d'hémorragie. Les patients atteints de leucémie myélogène chronique, qui sont généralement des adultes de 30 à 50 ans, présentent une apparition lente des symptômes d'anémie, de perte de poids et de

splénomégalie massive.

Dans le cas des affections malignes lymphoïdes, le principal effet s'exerce sur les réponses immunitaires de l'hôte, avec une augmentation de la susceptibilité aux infections et, aux stades avancés, une interférence sur le fonctionnement de la moelle osseuse. Les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (ou les adultes jeunes atteints de leucémie aiguë myéloïde) peuvent présenter une anémie, des signes d'infection et d'hémorragie, qui apparaissent très rapidement. Une hépatomégalie et une splénomégalie sont courantes. Les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique présentent en outre des douleurs osseuses et articulaires

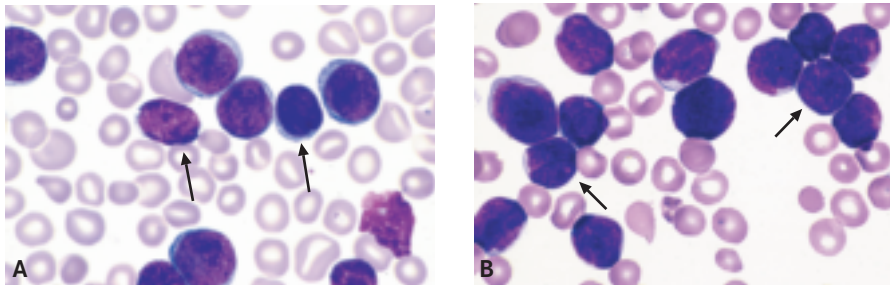


Fig. 5.111 (A) Myélogramme d'un patient atteint de leucémie aiguë lymphoblastique. (B) Leucémie lymphoblastique à précurseurs B. Ce myélogramme présente plusieurs lymphoblastes avec un ratio nucléaire cytoplasmique élevé et une chromatine nucléaire diversement condensée.

et un accroissement de volume de plusieurs ganglions lymphatiques (lymphadénopathie). La leucémie lymphocytaire chronique se manifeste par une lymphadénopathie avec ou sans splénomégalie. A mesure que la maladie progresse, l'anémie s'installe lentement. D'une manière générale, le diagnostic de leucémie peut être suspecté à partir de l'examen du sang périphérique et il est confirmé par un examen de la moelle osseuse.

Pathologie et génétique

Les leucémies sont des proliférations néoplasiques clonales de cellules hématopoïé-

tiques immatures caractérisées par une différenciation aberrante ou interrompue. Les cellules leucémiques s'accumulent dans la moelle osseuse, pour finalement remplacer la plus grande partie des cellules normales, et elles circulent dans le sang périphérique. Comme on l'a déjà noté, les leucémies sont classées en catégories selon leur évolution clinique et selon la lignée cellulaire touchée. De plus, on peut faire référence à la morphologie, au degré de différenciation, à l'immunophénotype et au caractère génétique de la population cellulaire maligne [5].

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (Fig. 5.111 A) sont caractérisées par des lymphoblastes, le plus souvent ayant un phénotype de cellule B (environ 80% des cas chez l'enfant comme chez l'adulte). Elles se distinguent des lymphomes, qui impliquent des cellules lymphoïdes plus matures et s'installent principalement dans les ganglions lymphatiques et la rate. Les blastes précurseurs de la lignée B (Fig. 5.111B) présentent toute une gamme d'anomalies cytogénétiques. La translocation $t(9;22)$, qui entraîne une fusion de la région 'breakpoint cluster' *BCR* sur le chromosome 22 et la tyrosine kinase cytoplasmique *ABL* sur le chromosome 9, est associée à un mauvais pronostic. Les blastes de lignée B expriment des antigènes de surface comme CD10, CD19 et CD22 [6]. Les phénotypes de cellules T précurseurs, exprimant les antigènes de surface CD2, CD3, CD5 et CD7, constituent 15 à 20 % des cas de leucémie aiguë lymphoblastique.

La leucémie aiguë myéloïde (Fig. 5.113) est une expansion clonale de blastes myéloïdes dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres tissus [5]. La maladie est hétérogène et comporte plusieurs sous-types qui peuvent être identifiés par le caryotype [7]. Environ 20 % des patients ont des anomalies cytogénétiques favorables, parmi lesquelles $t(8;21)$, $inv(16)$ et $t(15;17)$. Ces types sont distribués de manière uniforme parmi les groupes d'âge, ce qui suggère l'existence d'un agent étiologique distinct. Environ 30 % des patients (principalement les patients de plus de 50 ans, l'incidence augmentant de manière progressive avec l'âge) ont des anomalies cytogénétiques défavorables, qui incluent des délétions du bras long du chromosome 5 ou 7 ou une trisomie du chromosome 8. Environ la moitié d'entre eux ont une cytogénétique diploïde et un pronostic intermédiaire. Une partie significative du groupe ayant des caractéristiques cytogénétiques favorables et une petite partie du groupe diploïde peuvent être guéries par chimiothérapie d'association. Un sous-type, la leucémie promyélocytaire aiguë, est caractérisé par $t(15;17)$ (Fig. 5.114, 5.116). Le point de rupture ('break point') sur le chromosome 17

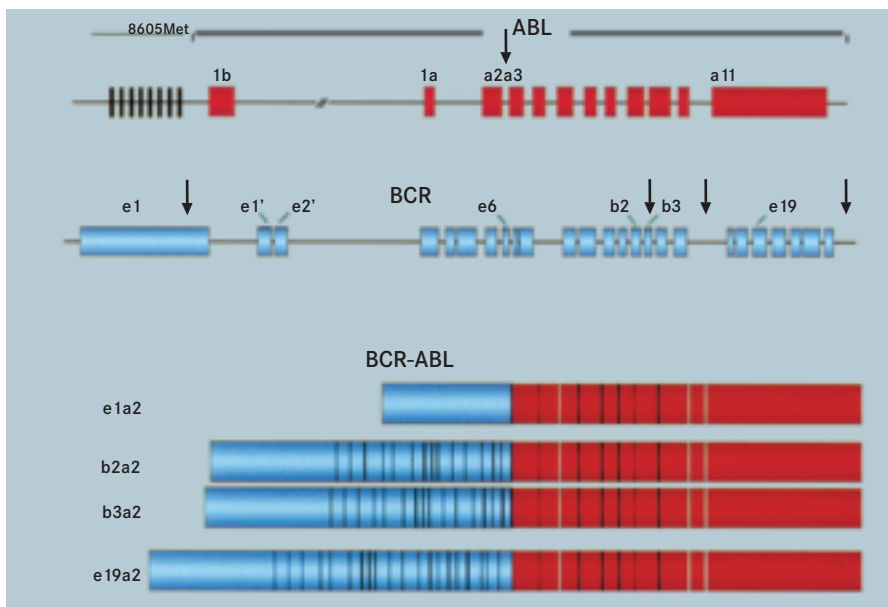


Fig. 5.112 Représentation schématique de la cassure des gènes *ABL* et *BCR* dans l'anomalie chromosomique $t(9;22)(q34;21)$ de la leucémie myéloïde chronique, qui entraîne la formation de gènes de fusion oncogènes *BCR-ABL*. Les segments d'ADN qui sont transcrits pour former la protéine (exons) sont marqués a, b et e. Les flèches désignent les points de rupture.

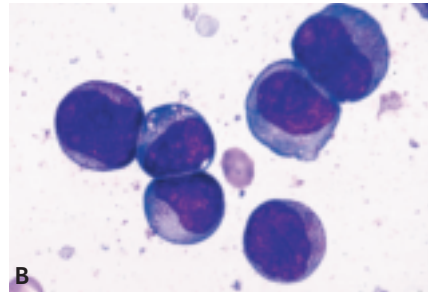
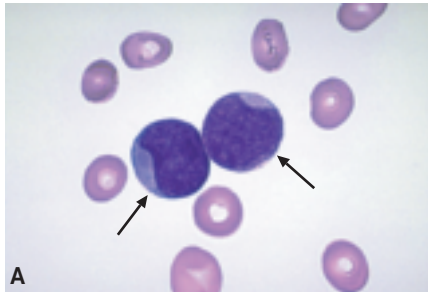


Fig. 5.113 Leucémie aiguë myéloïde ; myéloblastes agranulaires (A) et myéloblastes granulés (B).

touche le gène du récepteur de l'acide tout-*trans*-rétinoïde (*RARα*) et génère la fusion des gènes *PML-RARα* sur le chromosome 15 dérivé [8].

La leucémie myéloïde chronique (Fig. 5.117) débute à partir d'une cellule souche pluripotente anormale de la moelle osseuse [5, 9]. La maladie a une caractéristique cytogénétique, le chromosome de Philadelphie, à savoir t(9;22) (Fig. 5.115). Cette translocation déplace le proto-oncogène *C-ABL* du chromosome 9 vers la région 'breakpoint cluster' sur le chromosome 22 pour former un nouvel oncogène hybride *BCR-ABL*. Le produit de transcription de *BCR-ABL* est présent dans plus de 95 % des cas de leucémie myéloïde chronique et code pour une nouvelle tyrosine kinase

impliquée dans la pathogenèse, peut-être en perturbant l'apoptose.

La leucémie lymphocytaire chronique est désormais reconnue comme étant la même maladie que le lymphome à petites cellules, soit une néoplasie de lymphocytes B monomorphes de petite taille, ronds, dans le sang périphérique, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques, mélangés à des prolymphocytes et à des paraimmunoblastes, exprimant habituellement les antigènes de surface CD5 et CD23 [5]. La leucémie lymphocytaire chronique [10] est une maladie hétérogène qui peut prendre une forme indolore avec progression très limitée mais qui peut aussi, à l'autre extrême, se traduire par une insuffisance médullaire sévère, de pronostic réservé.

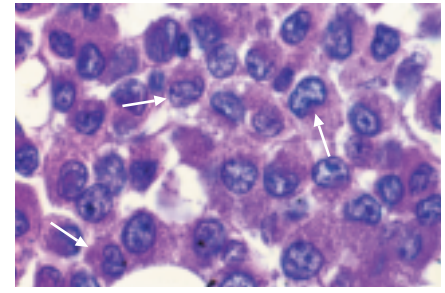


Fig. 5.114 Biopsie de moelle osseuse d'un patient atteint de leucémie aiguë promyélocytaire. Les promyélocytes anormaux présentent un cytoplasme hypergranulé abondant. Les noyaux sont généralement ronds à ovales, plusieurs noyaux étant irréguliers et invaginés.

Traitement

Des progrès remarquables ont été faits au cours du vingtième siècle dans la compréhension et le traitement de la leucémie [11]. Notamment en ce qui concerne les leucémies de l'enfant. Avant 1960, la leucémie était la première cause de décès par affection maligne chez l'enfant de moins de 15 ans ; à l'heure actuelle, plus de 80 % des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique peuvent être traités par chimiothérapie [12]. La rémission est induite par des combinaisons d'agents chimiothérapeutiques (comme la vincristine, la daunorubicine, la cytarabine [cytosine arabinoside], la L-asparaginase, la 6-thioguanine et les stéroïdes) ; suivie d'un traitement de consolidation, d'entre-

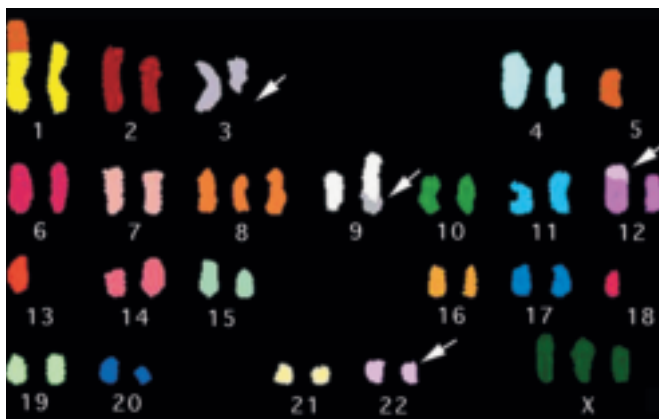


Fig. 5.115 Le caryotype spectral d'un cas de leucémie myéloïde chronique révèle un variant du chromosome de Philadelphie impliquant des translocations entre les chromosomes 3, 9, 12 et 22. Des modifications secondaires des chromosomes 1, 5, 8, 18 et X sont aussi visibles, ce qui indique un stade avancé de la maladie.

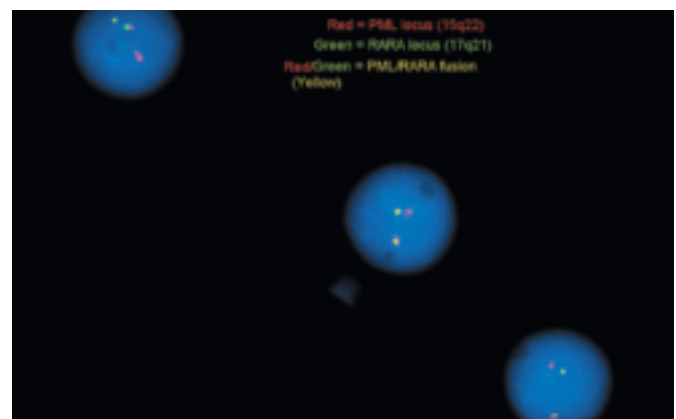


Fig. 5.116 Cellules de leucémie aiguë promyélocytaire avec une translocation t(15;17)(q22;q12). L'hybridation *in situ* en fluorescence avec des sondes pour LPM (rouge) et *RARα* (vert) démontre la présence d'une protéine de fusion LPM/*RARα* (chevauchement du rouge et du vert = signal jaune) résultant de la rupture et de la fusion de ces bandes de chromosome.

DETECTION MOLECULAIRE D'UNE ATTEINTE RESIDUELLE MINIMALE

L'identification exacte d'un nombre sous-microscopique de cellules cancéreuses résiduelles revêt une implication clinique importante pour de nombreuses maladies malignes. L'efficacité du traitement est souvent vérifiée par la disparition des cellules tumorales dans le sang ou la moelle et, alors que l'examen microscopique de la moelle est extrêmement précieux, c'est un outil relativement insensible pour la détection de cette 'atteinte résiduelle minimale'. Des efforts importants ont donc été menés pour développer des tests moléculaires sensibles et spécifiques de l'atteinte résiduelle minimale, la principale stratégie moléculaire consistant à utiliser de la réaction en chaîne catalysée par la polymérase (PCR pour Polymerase chain reaction). Depuis sa mise au point en 1985, cette technique a été largement utilisée pour amplifier (c'est-à-dire copiés à répétition) des séquences d'ADN cible jusqu'à un million de fois avec une grande spécificité grâce à l'utilisation de sondes oligonucléotidiques uniques correspondant à la séquence concernée (Saiki RK et coll., *Science*, 230: 1350-54, 1985). De nombreuses études ont rapporté l'utilisation de techniques fondées sur la PCR pour la détection d'une atteinte résiduelle minimale dans plusieurs cancers, notamment la leucémie, le lymphome, le cancer du sein, le cancer de la prostate et le mélanome. Les limites de détection en routine sont de l'ordre

d'une cellule cancéreuse sur 10 000 à 1 million de cellules normales soit un niveau de sensibilité 3 à 5 fois plus élevé que celui obtenu avec les techniques classiques. La PCR peut donc servir d'outil ultrasensible pour identifier avec exactitude de petits nombres de cellules cancéreuses dans des échantillons de patients.

L'utilité clinique potentielle de la détection d'une atteinte résiduelle minimale pour des cancers hématopoïétiques, comme pour des tumeurs solides, a été démontrée dans plusieurs études. Par exemple, il est maintenant bien établi que le niveau d'atteinte résiduelle minimale mesuré au cours des quelques premiers mois de traitement chez l'enfant, après un traitement pour une leucémie aiguë lymphoblastique, est un fort indicateur pronostique (Cave H et coll., *New Engl J Med*, 339: 591-8, 1998 ; van Dongen JJM et coll., *Lancet*, 352:1731-8, 1998). Ces études ont utilisé des remaniements spécifiques de clones de gènes du récepteur de l'antigène comme cibles d'amplification par PCR de l'ADN génomique. D'autres études, en particulier celles portant sur des tumeurs solides, se sont appuyées sur l'amplification par RT-PCR (transcriptase inverse) d'ARN messager spécifique du cancer comme indicateur de la présence d'une atteinte résiduelle. Alors que ces techniques de RT-PCR fournissent une information clinique précieuse, en particulier pour l'établissement du degré de l'atteinte, il existe aujourd'hui une variabilité énorme inter-laboratoire. Des méthodes aussi sensibles que

celles-ci peuvent être gênées par une fausse positivité de la moelle osseuse normale et d'échantillons de sang périphérique, en particulier parce qu'il est possible, par RT-PCR, de détecter l'expression de gènes spécifiques de tissu dans tout type de cellule. On a nommé ce processus transcription 'illégitime' (Chelly J et coll., *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:2617-21, 1989) et, pour éviter ce phénomène, il peut être nécessaire d'utiliser des marqueurs multiples pour détecter une atteinte résiduelle.

La détection moléculaire d'une atteinte résiduelle minimale offre sans aucun doute un potentiel important pour faciliter le traitement des cancers. Cependant, il est également urgent de mettre au point des stratégies de traitement pouvant être utilisées en association avec ce nouvel outil. On ne sait pas à l'heure actuelle si les patients chez lesquels on détecte une atteinte résiduelle minimale pourront tirer partie d'une chimiothérapie adjuvante : plusieurs essais cliniques ont été lancés pour répondre à cette question. L'utilisation de méthodes uniformes et standardisées de détection d'une atteinte résiduelle minimale fournissant des résultats précis et reproductibles sera décisive pour leur succès. L'utilisation de marqueurs moléculaires multiples d'une atteinte résiduelle minimale et la mise au point de tests PCR "en temps réel" (par exemple Kwan E et coll., *Brit J Haem*, 109: 430-34, 2000) pourront être particulièrement utiles à cet égard.

tien et d'intensification post-rémission, afin d'éradiquer les blastes leucémiques résiduels, en vue d'une guérison. Les soins de soutien intensifs revêtent une impor-

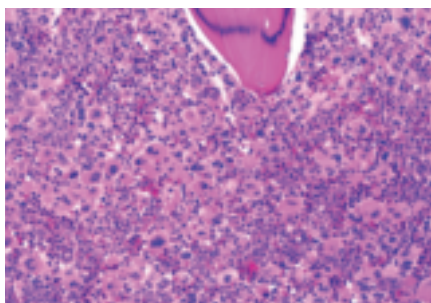


Fig. 5.117 Coupe d'une biopsie chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique, phase de blaste myéloïde. On voit des feuillettes de mégacaryocytes anormaux, avec des micromégacaryocytes. Les blastes sont infiltrés entre les mégacaryocytes normaux.

tance majeure au cours du traitement. Le traitement prophylactique par des injections intrathécales de méthotrexate, avec ou sans irradiation crânio-spinale, est obligatoire lors du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique pour empêcher une atteinte possible du système nerveux central ou une récurrence touchant le SNC. L'utilisation de la radiothérapie est limitée en raison des effets secondaires possibles à long terme, en particulier à cause des effets sur la croissance de l'enfant jeune et du risque d'affections malignes secondaires. La forme adulte de leucémie aiguë lymphoblastique est aussi sensible au traitement et elle peut être guérie (moins facilement que chez l'enfant), par un traitement d'association intensif [13].

L'objectif initial du traitement de la leucémie aiguë chez l'adulte est la stabili-

sation du patient par des mesures de maintien des fonctions vitales pour pallier l'insuffisance médullaire qui entraîne l'anémie, la neutropénie et la thrombocytopénie. La plupart des patients atteints de leucémie qui décèdent au cours des trois premières semaines suivant le diagnostic décèdent d'une infection ou, plus rarement, d'une hémorragie. L'introduction de meilleurs soins de maintien des fonctions vitales et la chimiothérapie d'association ont permis des gains importants en matière de survie dans le cadre de la leucémie aiguë myéloïde. Les médicaments efficaces incluent la cytarabine, les anthracyclines, l'étoposide, le mitoxantrone, l'amsacrine, la 6-thioguanine et la 5-azacytidine. Un traitement intensif est administré jusqu'à rémission complète, avec moins de 5 % de blastes dans la moelle. Classiquement, 50 à 70 % des patients



Fig. 5.118 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'une leucémie.

atteignent une rémission complète. La greffe de moelle osseuse d'un donneur HLA compatible est une forme de traitement d'intensification tardive de la rémission pour les patients jeunes atteints de leucémie aiguë myéloïde. Les dérivés de l'acide rétinoïque, en particulier l'acide *tout-trans*-rétinoïque, administrés par voie orale, peuvent provoquer des rémissions

hématologiques en cas de leucémie aiguë promyélocytaire sans dépression médullaire importante, bien que ce traitement ne soit pas en lui-même curatif.

Le traitement des leucémies chroniques est essentiellement palliatif. Le principal risque couru par les patients atteints de leucémie myéloïde chronique est la transformation en phase aiguë similaire à une leucémie aiguë et nommée phase blastique de la maladie. Cette évolution est fortement maligne et réfractaire au traitement classique, et elle est associée à une faible survie. Le composé anti-tyrosine kinase "Gleevec" ou STI-571, l' α -interféron et l'arabinosylcytosine, un agent chimiothérapeutique, peuvent entraîner des rémissions cytogénétiques complètes, une prévention de la transformation blastique et une prolongation significative de la survie, une petite partie des patients étant guéris. Cependant, le développement d'une résistance au ST-571 peut entraîner une récurrence en quelques mois [14]. Sans traitement, la durée de vie en moyenne pour un sujet atteint de leucémie lymphoïde chronique est de moins de cinq ans à compter du diagnostic. Le traitement de

cette maladie reposait jusqu'à récemment sur les agents alcoylants. Depuis peu, l'antimétabolite purique fludarabine a sensiblement augmenté la fréquence et la qualité de la réponse à la chimiothérapie. Un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène de lymphocyte T CD52 ("CAMPATH") s'est révélé extrêmement efficace dans cette maladie. A l'heure actuelle, des combinaisons diverses d'antimétabolite, d'agents alcoylants et d'anticorps monoclonaux font l'objet d'une recherche intensive et le pronostic de la maladie a été sensiblement amélioré.

D'une manière générale, 60 à 70 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et 20 à 30 % des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (Fig. 5.118) survivent plus de cinq ans. De 30 à 50 % des patients chez qui l'on diagnostique des leucémies chroniques survivent cinq ans. La survie est nettement plus mauvaise dans les pays en développement (généralement moins de 20 %) en raison du coût et du manque d'accès à des protocoles thérapeutiques complexes.

REFERENCES

- Freireich EJ, Lemak N (1991) *Milestones in Leukemia Research and Therapy*, Baltimore, Maryland, Johns Hopkins University Press.
- IARC (2000) *Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma Radiation and Neutrons (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 75)*, Lyon, IARC Press.
- Noshchenko AG, Moysich KB, Bondar A, Zamostyan PV, Drosdova VD, Michalek AM (2001) Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region. *Int J Epidemiol*, 30: 125-129.
- IARC (2002) *Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency Electric and Magnetic Fields (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 80)*, Lyon, IARC Press.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds (2001) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC Press.
- Farhi DC, Rosenthal NS (2000) Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med*, 20: 17-28, vii.
- Estey EH (2001) Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer*, 92: 1059-1073.
- Alcalay M, Orleth A, Sebastiani C, Meani N, Chiaradonna F, Casciari C, Sciarpi MT, Gelmetti V, Riganelli D, Minucci S, Fagioli M, Pelicci PG (2001) Common themes in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Oncogene*, 20: 5680-5694.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM (1999) Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med*, 131: 207-219.
- Keating MJ, O'Brien S (2000) Conventional management of chronic lymphocytic leukemia. In: Foa R, Hoffbrand, AV eds, *Reviews in Clinical and Experimental Haematology*, 118-133.
- Brenner MK, Pinkel D (1999) Cure of leukemia. *Semin Hematol*, 36: 73-83.
- Pui C-H, Campana D, Evans WE (2001) Childhood acute lymphoblastic leukaemia - current status and future perspectives. *Lancet Oncology*, 2: 597-607.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller C, Ha CS, Keating MJ, Murphy S, Freireich EJ (2000) Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 18: 547-561.
- McCormick F (2001) New-age drug meets resistance. *Nature*, 412: 281-282.

SITE INTERNET

NCI Leukemia Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/leukemia/

LE CANCER DU PANCREAS

RESUME

- > Le cancer du pancréas est le 14^{ème} cancer le plus courant dans le monde, avec environ 216 000 nouveaux cas par an. Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés dans les pays les plus développés.
- > Dans les pays où la prévalence du tabagisme est élevée, plus de 40 % des cas sont liés à la consommation de tabac. Le risque familial, qui implique souvent une pancréatite héréditaire, est présent dans près de 10 % des cas.
- > Il n'existe aucun test diagnostique précoce ni aucune procédure de dépistage au sein de la population générale.
- > Des mutations des gènes *KRAS* et *p53* sont impliquées dans le développement du type le plus courant, l'adénocarcinome canalaire.
- > Les taux de survie à cinq ans sont faibles (moins de 5 %) et la grande majorité des patients atteints de cancer du pancréas meurent dans l'année qui suit le diagnostic clinique.

Définition

La plupart des tumeurs du pancréas (90 %) sont des adénocarcinomes provenant de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine. Environ 70 % de ces tumeurs touchent la tête du pancréas. Les tumeurs endocrines du pancréas, qui sont rares, débutent dans les îlots de Langerhans.

Epidémiologie

Le cancer du pancréas est le 14^{ème} cancer le plus courant dans le monde, avec plus de 216 000 nouveaux cas chaque année. L'incidence la plus forte est observée chez les hommes noirs américains, les Maoris de Nouvelle-Zélande, les Américains d'origine coréenne et les femmes natives de Hawaï, ainsi que chez les hommes du Kazakhstan. Les taux les plus faibles s'observent chez les Indiens d'Ahmedabad et dans les populations de certains pays africains comme la Tanzanie et la Guinée ainsi qu'en Papouasie-

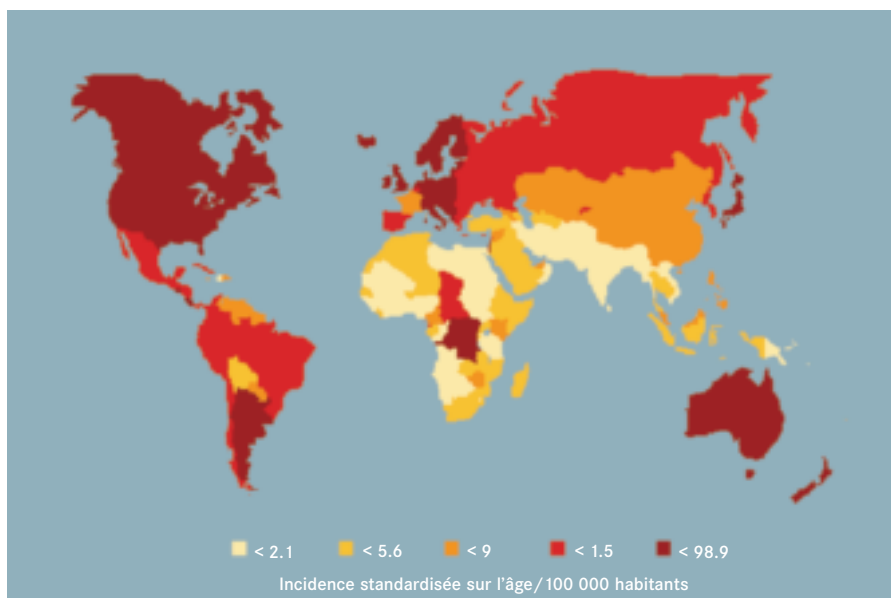


Fig. 5.119 Fardeau mondial du cancer du pancréas chez la femme. Les taux d'incidence sont généralement élevés sur le continent américain, en Europe et en Australie.

Nouvelle-Guinée et au Sri Lanka [1] (Fig. 5.119). Dans les pays développés, l'incidence a été multipliée par trois depuis les années 1920, puis s'est stabilisée vers la fin des années 1970. Le cancer du pancréas est nettement plus fréquent chez l'homme jeune que chez la femme jeune, le ratio homme/femme étant compris entre 1,25-1,75:1 [2]. Cependant, ce biais lié au sexe diminue à mesure que l'âge augmente. Le pronostic est très médiocre et le cancer du pancréas est responsable d'environ 213 000 décès par an. Aux Etats-Unis, le cancer du pancréas est désormais la 4^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme comme chez la femme.

Etiologie

Environ 30 % des cas de cancer du pancréas sont attribuables au tabagisme. Les fumeurs développent cette maladie deux à trois fois plus souvent que les non-fumeurs. Une relation potentielle a été établie entre plusieurs facteurs alimentaires et le cancer du pancréas, y compris un régime alimentaire pau-

vre en fibres et riche en viande et en graisses, ainsi qu'un régime alimentaire riche en amines hétérocycliques présentes dans la viande et le poisson cuits. On estime que le tabagisme et le régime alimentaire expliquent en grande partie l'augmentation de l'incidence observée depuis les années 1920. On a d'abord pensé que la consommation de café constituait un facteur de risque, mais des études récentes réalisées n'ont pas établi d'association significative. Les travaux dans des mines, en ferronnerie, en scierie, dans des usines chimiques, dans des usines de coke, des fabriques de caoutchouc et dans l'industrie pétrochimique ont été diversement indiqués comme facteurs de risque, de même que l'exposition à des solvants, à la naphtylamine, à la benzidine et au biphenyle polychloré utilisés dans les transformateurs. D'autres facteurs de risque incluent la pancréatite chronique et héréditaire, le diabète (bien que l'importance de ce dernier soit plus faible lorsque les cas de déclaration précoce sont exclus) et la cirrhose. Le ratio homme/femme d'incidence du cancer du pancréas laisse entrevoir la possibilité d'un rôle des

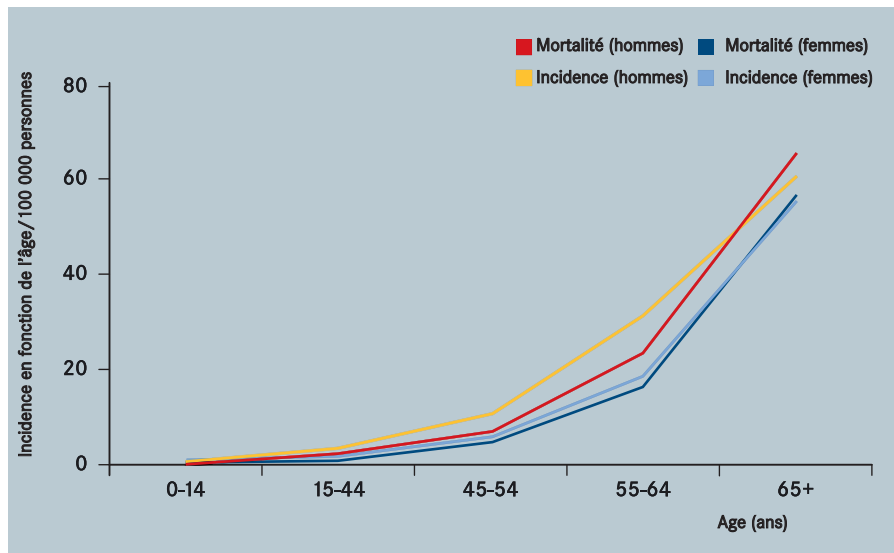


Fig. 5.120 Incidence en fonction de l'âge et mortalité par cancer du pancréas chez l'homme et la femme en Amérique du Nord. Les faibles différences entre l'incidence et la mortalité reflètent le très mauvais pronostic de cette maladie. Les hommes sont légèrement plus souvent touchés que les femmes.

hormones sexuelles dans le développement de la maladie [3].

Détection

Le diagnostic du cancer du pancréas est rarement effectué à un stade précoce et les symptômes cliniques les plus souvent reconnus sont généralement liés à une maladie avancée. Ceux-ci incluent une perte de poids inexplicable, des nausées, des diarrhées, une faiblesse, une jaunisse (due à la compression du cholédoque intra-pancréatique) et des douleurs épigastriques et rachidiennes. Un diabète se déclarant à l'âge mur en l'absence d'antécédents familiaux peut aussi indiquer la possibilité d'un cancer du pancréas. On pense qu'il serait le résultat d'un effet antagoniste de l'insuline provoquée par des facteurs produits par une tumeur (peptide amyloïde des îlots de Langerhans, glucagon et somatostatine) [4]. Si 85 % des patients présentent une atteinte systémique ou des tumeurs ne pouvant être réséquées localement, environ 25 % des patients présentent des symptômes compatibles avec une atteinte épigastrique jusqu'à six mois avant le diagnostic, et 15 % des patients consultent un médecin plus de six mois avant le diagnostic [5].

L'échographie est le système d'imagerie

diagnostique initial actuellement utilisé, bien que la visualisation du corps et de la queue du pancréas soit souvent peu satisfaisante en raison de la présence de gaz intestinal. La tomodensitométrie (TDM) permet d'obtenir des images plus nettes de la queue et du corps et elle permet de détecter des lésions de plus d'un centimètre avec précision, ainsi que des signes secondaires de cancer du pancréas, comme une dilatation du canal cholédoque et du canal pancréatique de Wirsung, une invasion des structures voisines, des atteintes secondaires du foie, une lymphadénopathie et des ascites (Fig. 5.122). La confirmation cytologique ou histologique est obtenue à partir d'échantillons prélevés au cours d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ou par forage-biopsie et biopsie au trocard sous contrôle radiologique. Il est cependant souvent difficile d'obtenir des preuves histologiques de petites lésions qui pourtant présentent le meilleur potentiel pour la chirurgie curative. Les patients candidats pour la chirurgie subissent une échographie et une laparoscopie, qui permettent d'identifier les sujets présentant de petits nodules péritonéaux et hépatiques d'une taille inférieure au seuil de résolution des techniques d'imagerie actuelles.



Fig. 5.121 La consommation de cigarettes est l'un des principaux facteurs de risque du cancer du pancréas.

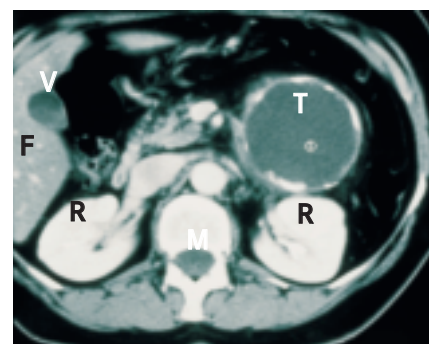


Fig. 5.122 Image de tomodensitométrie d'un néoplasme kystique mucineux du pancréas. La paroi épaisse correspond à une calcification localisée. T = tumeur, R = rein, F = foie, M = moelle épinière, V = vésicule biliaire.

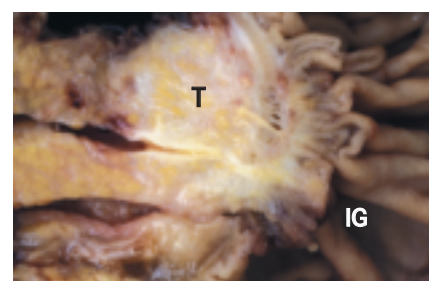


Fig. 5.123 Echantillon chirurgical d'un adénocarcinome pancréatique canalaire (T) dans la tête du pancréas. IG = intestin grêle.

Pathologie et génétique

Le premier stade de néoplasie (Fig. 5.124), une hyperplasie plane, correspond à la transformation de l'épithélium canalaire en épithélium cylindrique. On

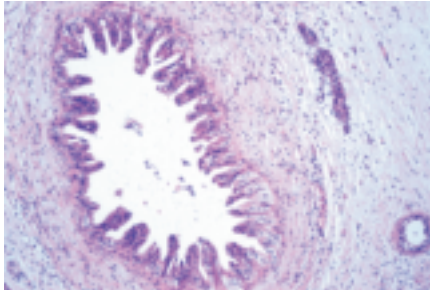


Fig. 5.124 Cholédoque présentant une néoplasie intraépithéliale de haut grade.

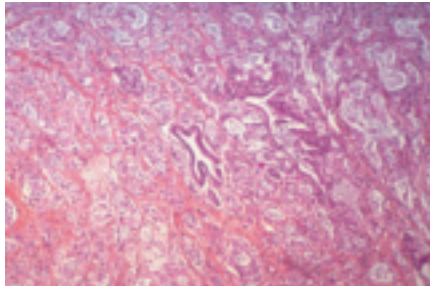


Fig. 5.125 Adénocarcinome canalaire invasif du pancréas bien différencié sécrétant du mucus.

estime que la moitié de la population âgée normale pourrait présenter une hyperplasie plane [6]. Celle-ci peut progresser vers une hyperplasie papillaire caractérisée par la présence d'une muqueuse encombrée présentant une structure repliée avec divers degrés d'anomalies cellulaires et nucléaires. Le véritable carcinome est caractérisé par l'invasion de la paroi canalaire et par une réponse desmoplastique, c'est-à-dire une réaction inflammatoire acollagèneuse, de sorte que la tumeur peut compter moins de 25 % de cellules cancéreuses. Les principaux types histologiques incluent l'adénome séreux micro-kystique bénin, des tumeurs ayant un comportement biologique incertain, y compris tumeur kystique mucineuse et tumeur kystique solide, ainsi que des formes malignes, comme l'adénocarcinome, le cystadénome séreux et le cystadénocarcinome mucineux.

Maladies héréditaires

Environ 10 % des cas de cancer du pancréas sont liés à un certain degré de risque familial, ce qui représente le pourcentage le plus élevé d'un risque familial pour un

Gène	Chromosome	Mécanisme d'altération	% des cancers
Oncogènes			
<i>KRAS</i>	12p	Mutation ponctuelle	> 90
<i>MYB, AKT2, AIB1</i>	6q, 19q, 20q	Amplification ¹	10-20
<i>ERBB2 (HER/2-neu)</i>	17q	Surexpression	70
Gènes suppresseurs de tumeur			
<i>p16^{INK4A}</i>	9p	Délétion homozygote Perte d'hétérozygotie et mutation intragénique	40 40
		Hyperméthylation du promoteur	15
<i>p53</i>	17p	Perte d'hétérozygotie et mutation intragénique	50-70
<i>DPC4</i>	18q	Délétion homozygote Perte d'hétérozygotie et mutation intragénique	35 20
<i>BRCA2</i>	13q	Mutation intragénique héritée et perte d'hétérozygotie	7
<i>MKK4</i>	17p	Délétion homozygote, perte d'hétérozygotie et mutation intragénique	4
<i>LKB1/STK11</i>	19p	Perte d'hétérozygotie et mutation intragénique délétion homozygote	5
<i>ALK5 et TGF β2</i>	9q, 3p	Délétion homozygote	4
Réparation de mésappariements de l'ADN			
<i>MSH2, MLH1, autres</i>	2p, 3p, autres	Inconnu	< 5

¹En cas d'amplification, il n'est généralement pas possible d'identifier sans ambiguïté l'oncogène clé en raison des nombreux gènes impliqués.

Tableau 5.12 Modifications génétiques observées dans le carcinome canalaire du pancréas.

organe donné chez l'homme [6]. Dans ce contexte, des mutations germinales ont été identifiées sur plusieurs oncogènes et suppresseurs de tumeur, y compris *BRCA2* (prédisposant au cancer du sein et du pancréas) et *p16^{INK4}* (prédisposant au mélanome et au cancer du pancréas) (Tableau 5.13). Le gène *STK11/LKB1* est muté chez les patients atteints du syndrome de Peutz-Jeghers, un groupe prédisposé au cancer du pancréas [7]. Les patients souffrant de pancréatite héréditaire souffrent de crises de pancréatite aiguë tôt au cours de leur vie et leur risque de cancer à 70 ans est de 40 %. La plupart des familles semblent posséder une ou deux mutations du gène du trypsinogène cationique (chromosome

7q35) [8] qui entraînent la production d'une protéine mutante. En conséquence, l'activité enzymatique associée n'est pas inactivée et l'on suppose que cela contribue à l'autodigestion du pancréas et à la pancréatite; le cancer peut même être une conséquence d'un environnement inflammatoire prolongé dans le pancréas. D'autres maladies liées à une susceptibilité accrue au cancer du pancréas incluent la tumeur mucineuse papillaire intracanalair, la polypose adénomateuse familiale, le syndrome FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma), la mucoviscidose, le cancer du côlon héréditaire sans polypose et le syndrome de Li-Fraumeni [9].

Maladie héréditaire	Mode de transmission	Gène (emplacement chromosomique)	Risque de cancer du pancréas
Adénocarcinome pancréatique familial de déclaration précoce associé au diabète (Seattle family)	Autosomique dominante	Inconnu	Environ 30 % ; risque de cancer du pancréas multiplié par 100 ; risque élevé de diabète et de pancréatite.
Pancréatite héréditaire	Autosomique dominante	Trypsinogène cationique (7q35)	30 % ; risque de cancer du pancréas multiplié par 50
FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma)	Autosomique dominante	p16 ^{INK4A} /CMM2 (9p21)	10 %
Cancer du sein familial	Autosomique dominante	BRCA2 (13q12-q13)	5 à 10 % ; 6174delT chez les Juifs ashkénazes, 999del5 en Islande
Ataxie-télangectasie (état hétérozygote)	Autosomique récessive	ATM, ATB, autres (11q22-q23)	Inconnu ; légèrement accru
Syndrome de Peutz-Jeghers	Autosomique dominante	STK11/LKB1 (19p)	Inconnu ; légèrement accru
Cancer du côlon héréditaire non polyposique	Autosomique dominante	MSH2 (2p), MLH1 (3p), autres	Inconnu ; légèrement accru
Cancer du pancréas familial	Peut-être autosomique dominante	Inconnu	Inconnu ; risque multiplié par 5 à 10 fois si un parent au premier degré a un cancer du pancréas.

Tableau 5.13 Maladies héréditaires prédisposant au développement d'un cancer du pancréas.

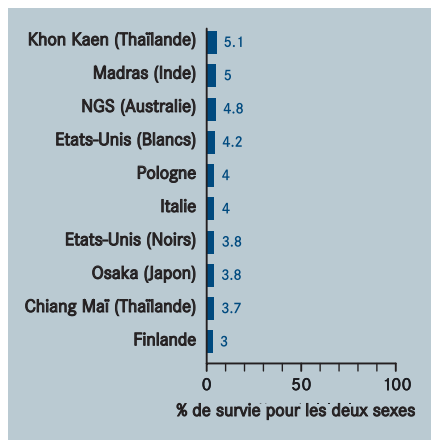


Fig. 5.126 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du pancréas. Moins de 5 % des patients survivent au-delà de cinq ans.

Modifications génétiques sporadiques

Des mutations de l'oncogène *KRAS*, le plus souvent au niveau du codon 12, sont présentes dans 95 % des tumeurs sporadiques du pancréas et pourraient corre-

spondre à un événement moléculaire précoce dans la cancérogenèse du cancer du pancréas ; on peut aussi les retrouver dans certaines lésions bénignes [6]. Des modifications de gènes suppresseurs de tumeurs, tels *p53*, *p16^{INK4}*, *DCC* et *DPC4/SMAD4*, ont aussi été décrites, de même que la sur-expression de certains facteurs de croissance, par exemple EGF, TGF α , TGF β 1-3, FGF et leurs récepteurs [10, 11]. La mutation du gène codant pour c-erbB2 est associée à l'adénocarcinome du pancréas de stade tardif et la mutation du gène codant pour c-erbB3 est associée à une survie post-opératoire plus courte (Tableau 5.12) [12].

Traitement

Actuellement, la chirurgie représente pour le patient la seule chance de guérison. Cependant, le traitement peut améliorer la qualité de vie en contrôlant les symptômes et les complications de cette maladie. La pancréatico-duodénectomie (procédure de Whipple) implique l'ablation de la totalité du duodénum ainsi que d'une petite partie

du jéjunum, de la tête du pancréas, une cholécystectomie et une excision du canal cholédoque et une gastrectomie distale suivie d'une reconstruction. Cependant, la morbidité reste élevée, 30 à 40 %, et les complications sont fréquentes. Dans la pancréatectomie totale, la totalité du pancréas, ainsi que le duodénum, le canal cholédoque, la vésicule biliaire, la rate et les ganglions lymphatiques proches sont réséqués. Les symptômes des tumeurs ne pouvant être réséqués peuvent aussi être soulagés par chirurgie.

Dans les pays occidentaux et au Japon, les différents systèmes de classification du stade du cancer du pancréas ont évolué, ce qui a entraîné des difficultés d'évaluation de l'efficacité de différents traitements. Afin de surmonter les barrières liées aux systèmes de classification internationaux et de permettre une acquisition universelle des données prospectives, un système de documentation international uniforme a été mis au point pour le cancer exocrine du pancréas par un groupe inter-

national de spécialistes (International Documentation System for Exocrine Pancreatic Cancer) [13].

Un traitement palliatif est requis pour la jaunisse, l'obstruction de l'évacuation gastrique et la douleur. La chimiothérapie adjuvante (5-fluoro-uracile et acide folinique), à l'inverse de la radiothérapie adjuvante, semble apporter un léger bénéfice en terme de survie. Les essais de confirmation avec des agents plus récents sont

en cours. Malgré des indications substantielles d'une dépendance hormonale du cancer du pancréas, aucune donnée n'est actuellement disponible qui confirmerait un rôle des œstrogènes, des androgènes, de la cholécystokinine ni de leurs antagonistes dans le traitement clinique du cancer du pancréas exocrine [2]. La survie est faible et la majorité des patients atteints d'un cancer du pancréas meurent dans l'année qui suit le diagnos-

tic, bien que les taux de survie à cinq ans puissent atteindre plus de 30 % en cas de lésion d'une taille inférieure à 2 cm, de ganglions lymphatiques négatifs et de marges chirurgicales nettes. Chez les hommes américains, par exemple, le taux de survie global à cinq ans est de 3,7 % ; il est de 4,4 % pour les femmes (Fig. 5.126).

REFERENCES

1. Jorgensen J, Imrie CW (1998) Pancreatic cancer. In: Morris D, Kearsley J., Williams C. eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers.
2. Andren-Sandberg A, Hoem D, Backman PL (1999) Other risk factors for pancreatic cancer: hormonal aspects. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4: 131-135.
3. Gold EB, Goldin SB (1998) Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 7: 67-91.
4. Barkin JS, Goldstein JA (1999) Diagnostic approach to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 28: 709-22, xi.
5. DiMagno EP (1999) Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4: 140-142.
6. Hilgers W, Kern SE (1999) Molecular genetic basis of pancreatic adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 26: 1-12.
7. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Falatko F, Yeo CJ, Kern SE (1999) Familial pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4: 69-73.
8. Whitcomb DC (1999) The spectrum of complications of hereditary pancreatitis. Is this a model for future gene therapy? *Gastroenterol Clin North Am*, 28: 525-541.

9. Lowenfels AB, Maisonneuve P (1999) Pancreatic cancer: development of a unifying etiologic concept. *Ann N Y Acad Sci*, 880: 191-200.
10. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Tsiotos GG (2000) Molecular biology of pancreatic cancer; oncogenes, tumour suppressor genes, growth factors, and their receptors from a clinical perspective. *Cancer Treat Rev*, 26: 29-52.
11. Schutte M (1999) DPC4/SMAD4 gene alterations in human cancer, and their functional implications. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4: 56-59.
12. Klöppel G, Hruban RH, Longnecker MP, Adler G, Kern SE, Partanen TJ (2000) Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press, 221-230.
13. Birk D, Beger HG, Fortnagel G, Hermanek P (1997) International documentation system for pancreatic cancer (IDS). The future in pancreatic cancer evaluation. *Digestion*, 58: 578-579.

SITES INTERNET

- NCI Pancreatic Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/pancreatic/
- The Johns Hopkins Medical Institution, Pancreatic Cancer Homepage:
<http://www.path.jhu.edu/pancreas/>

LE MELANOME

RESUME

- > Environ 133 000 nouveaux cas de mélanome malin sont diagnostiqués dans le monde chaque année.
- > Le risque de développer cette tumeur cutanée fortement maligne varie nettement selon l'origine raciale (pigmentation cutanée) et la géographie (irradiation aux ultraviolets solaires) ; les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés parmi les populations blanches d'Australie.
- > Dans les pays nordiques, une augmentation brutale de l'incidence du mélanome a été attribuée à une exposition excessive au soleil au cours de vacances dans des pays méridionaux.
- > Le pronostic, pour les patients présentant un mélanome à un stade précoce, est très bon, alors que le mélanome métastatique est le plus souvent résistant aux traitements actuels.

Définition

Le mélanome est une prolifération maligne de mélanocytes, les cellules qui forment le pigment de la peau, site le plus fréquent de ce cancer (plus de 95 %).

Epidémiologie

On enregistre chaque année environ 133 000 nouveaux cas de mélanome dans le monde, dont presque 80 % en Amérique du Nord, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande. L'incidence est similaire chez l'homme et chez la femme.

Le mélanome malin de la peau touche principalement les populations à peau blanche (sujets de type européen) vivant dans les pays où les rayonnements ultraviolets sont de forte intensité, mais ce cancer touche tous les groupes ethniques à un certain degré (Fig. 5.127). Lorsqu'on l'évalue en fonction de la couleur de la peau, l'incidence du mélanome chute de manière spectaculaire à mesure que la pigmentation de la peau augmente, et la maladie est très rare chez les sujets à

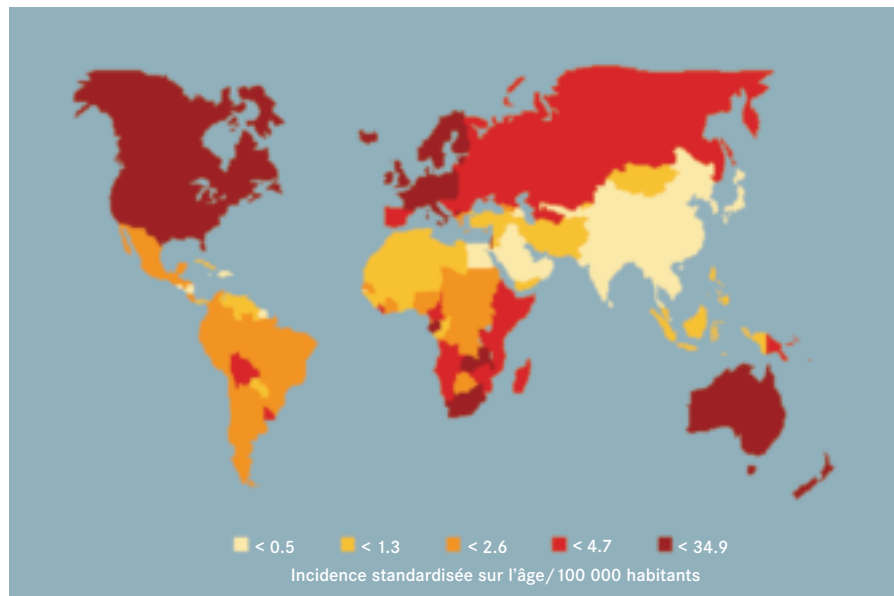


Fig. 5.127 Fardeau mondial du mélanome cutané chez la femme. Les taux d'incidence sont élevés en Amérique du Nord, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

peau sombre. L'incidence la plus forte de mélanome est observée en Australie, où la population est principalement blanche, où l'on compte en moyenne six heures de fort ensoleillement par jour toute l'année et où de la vie se déroule pour l'essentiel en extérieur. Le risque de mélanome sur toute une vie en Australie est de 4 à 5 % chez l'homme et de 3 à 4 % chez la femme.

Les personnes à peau sombre ont un faible risque de mélanome. En Afrique et en Amérique du Sud, la plante du pied, dont la peau n'est pas pigmentée, est le site le plus fréquemment touché, dans un contexte de faible incidence. Les populations asiatiques ont un faible risque de mélanome malgré leur peau plus pâle ; les naevi chez les sujets asiatiques, bien que courants, sont principalement du type acro-lentigineux, type ayant un faible potentiel malin. Des augmentations marquées de l'incidence et de la mortalité sont observées pour les deux sexes dans de nombreux pays (Fig. 5.128), même lorsque les taux étaient à l'origine faibles,

comme au Japon. Dans les pays scandinaves, par exemple, cette augmentation est en moyenne de 30 % tous les cinq ans. Les taux de mortalité sont légèrement plus élevés chez l'homme que chez la femme, l'Australie et la Nouvelle-Zélande enregistrant des taux de 4,8 et 5,3 pour l'homme et de 2,5 et 3,2 pour la femme, respectivement [1].

Etiologie

On estime que 80 % des cas de mélanome débutent par des lésions provoquées par les UV [2] sur une peau sensible, c'est-à-dire une peau qui brûle facilement, une peau claire ou rougeâtre, avec beaucoup de taches de rousseur, une peau qui ne bronze pas et qui développe des naevi en réponse à une exposition précoce au soleil. La prévention du mélanome repose sur la limitation de l'exposition aux rayonnements ultraviolets, en particulier au cours des 20 premières années de la vie (*Réduction de l'exposition aux rayons ultraviolets*, p. 143).

Les rayonnements UV sont particulière-

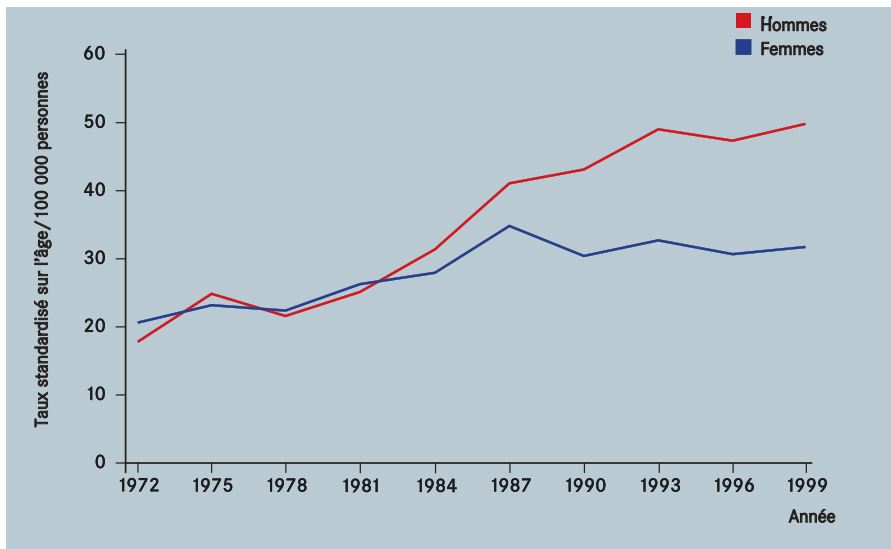


Fig. 5.128 Tendances de l'incidence du mélanome malin en Nouvelle-Galles-du-Sud, Australie. Registre central du cancer de Nouvelle-Galles-du-Sud, Australie.

ment dangereux lorsqu'ils impliquent une exposition intense sporadique et des coups de soleil. La plus grande partie des lésions causées par le soleil interviennent pendant l'enfance et à l'adolescence, ce qui fait de ces classes d'âge le groupe cible le plus important pour les programmes de prévention. Les facteurs de risque établis mais rares incluent les naevi congénitaux, l'immunosuppression et une utilisation excessive de solariums. Bien que les mélanomes puissent toucher toute partie de la peau, la majorité des mélanomes, chez l'homme, se trouvent dans le dos, alors que chez la femme, la plus grande partie touche les jambes.

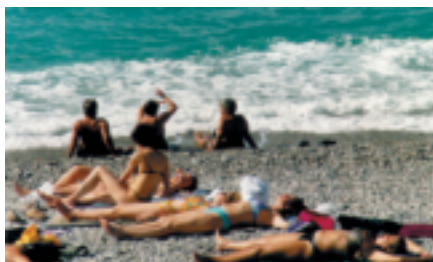


Fig. 5.129 Exposition intentionnelle au soleil de vacanciers sur une plage à Nice. La majorité des cas de mélanome sont attribuables à une exposition sporadique excessive aux rayonnements ultraviolets, qui peut se manifester cliniquement par un coup de soleil.

Cette différence d'incidence de site ne s'explique pas complètement par une exposition différente aux UV.

Détection

Le mélanome est habituellement asymptomatique, mais un sujet atteint de mélanome se plaint parfois de démangeaisons intermittentes. Les douleurs, les hémorragies et les ulcérations sont rares au stade précoce du mélanome. Un mélanome provient souvent d'une lésion pigmentée préexistante de la peau (grain de beauté ou 'naevus'), mais ces tumeurs peuvent aussi se développer sur une peau sans tache. Les



Fig. 5.130 Syndrome du naevus dysplasique, prédisposant à un mélanome malin non familial. La patiente présente des naevi cutanés atypiques, d'un diamètre généralement supérieur à 5 mm, avec une pigmentation variable et des bords mal définis.

lésions de prédisposition courantes sont les naevi dysplasiques, les naevi de la zone de jonction, les naevi dermiques et le naevus bleu. Cependant, le risque de développement d'un mélanome à partir des naevi matures dermiques, de la zone de jonction et bleus, est assez faible, estimé à environ 1 sur 200 000. Les naevi congénitaux sont aussi des précurseurs connus de mélanome, mais le risque d'une modification maligne est lié spécifiquement à la taille du naevus. Les naevi d'un diamètre supérieur à 20 mm et, en particulier, les naevi congénitaux géants ont un risque élevé de dégénérescence maligne. Le naevus présentant le risque le plus élevé est le naevus dysplasique (atypique). Il s'agit de naevi ayant un diamètre supérieur à six millimètres, de pigmentation irrégulière, dont le bord est mal défini, et souvent multiples. Le syndrome du naevus dysplasique est lié à un risque particulier (syndrome FAMMM) (Fig. 5.130) : le patient peut avoir plus de 100 de ces naevi irréguliers; le risque est maximal chez les patients atteints de syndrome du naevus dysplasique ayant un parent proche atteint de mélanome.

Les caractéristiques cliniques du mélanome sont l'asymétrie (A), un bord irrégulier (B), plusieurs couleurs et assez souvent des zones de pigmentation bleues/noires (C) et un diamètre de plus de six millimètres (D). A mesure que le mélanome progresse, une partie ou la totalité de la lésion se surélève (E) (Fig. 5.131, 5.132). Ce système ABCDE constitue la base du diagnostic clinique du mélanome depuis de nombreuses années. La microscopie de surface [4] (dermoscopie, microscopie par épiluminescence) s'est développée comme aide au diagnostic clinique du mélanome. Dans cette technique, la surface de la peau est rendue translucide par l'application d'huile et un instrument à main grossissant au moins dix fois est utilisé pour examiner les détails internes de la tumeur. De nombreuses caractéristiques supplémentaires, comme la présence de pseudopodes, une extension radiale, un voile bleu/gris, des points noirs à la périphérie et plusieurs couleurs sont visibles et ont été utilisées dans des systèmes de diag-

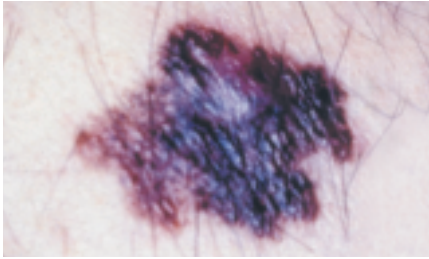


Fig. 5.131 Mélanome primitif avec bords irréguliers et plusieurs couleurs, incluant la pigmentation classique, bleue et noire.

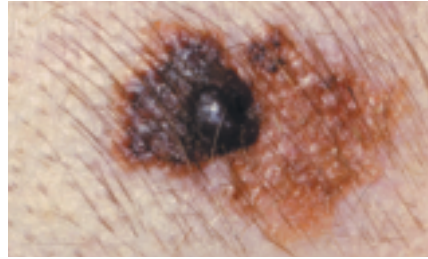


Fig. 5.132 Mélanome avec nodule surélevé.

nostic désormais aisément accessibles au clinicien s'intéressant à la dermatologie (Fig. 5.133).

Pathologie et génétique

Les mélanocytes sont principalement présents dans la peau (où surviennent plus de 95 % des cas de mélanome) mais on en trouve aussi dans les membranes muqueuses de la bouche, du nez, de l'anus et du vagin et, dans une moindre mesure, de l'intestin ; les mélanocytes sont également présents dans la conjonctive, la rétine et les méninges. Le système de classification morphologique du mélanome définit quatre types : mélanome superficiel extensif, mélanome nodulaire d'emblée, mélanome acro-lentigineux et mélanome malin sur mélanose de Dubreuilh. Cependant, cette classification a été remplacée par un système qui s'appuie sur les paramètres histopathologiques de la lésion

excisée. Le mélanome est désormais classifié essentiellement en fonction du diamètre vertical de la lésion entre la couche de cellules granuleuses de l'épiderme et la cellule de mélanome la plus profonde détectable (épaisseur de la tumeur). Depuis ces dernières années, l'ulcération s'est avérée un critère supplémentaire important de pronostic et figure désormais dans le système de classification AJCC/UICC (Tableau 5.14).

Bien qu'il soit évident que la constitution génétique de la population ayant tendance au mélanome soit très importante, peu de mélanomes peuvent être attribués à des défauts génétiques spécifiques dans ces populations. Alors que 10% des patients atteints de mélanome ont un parent au premier degré touché, moins de 3 % des mélanomes en Australie (où l'incidence de mélanome est élevée) peuvent être attribués à un défaut génétique héréditaire

[3]. Le mélanome familial est encore plus rare dans les pays où l'incidence est faible. On a établi un lien entre les mutations de perte de fonction du récepteur humain de la mélanocortine-1 (MC 1-R) et les cheveux roux, la peau claire et une moindre capacité à bronzer [5], toutes caractéristiques physiques qui affectent la susceptibilité au cancer de la peau. Environ 20 % des familles ayant une tendance au mélanome possèdent des mutations germinales du gène *CDKN2A*, qui code p16^{INK4A} [6]. Des mutations du gène codant pour *CDK4* ont été identifiées, mais elles sont extrêmement rares [7]. Les gènes identifiés comme jouant un rôle dans le cadre du mélanome sporadique incluent *CDKN2A* et *P TEN*, et les régions chromosomiques 1p, 6q, 7p et 11q pourraient aussi être impliquées [6]. Environ 20 % des mélanomes témoignent de mutations du gène *p53*. Les mélanomes nodulaires présentent une amplification de l'oncogène *MYC*. L'inactivation de p16^{INK4A} est associée à un moins bon pronostic. Des altérations de la kinase dépendante de la cycline PITSLRE ont été identifiées dans des mélanomes avancés [8]. La découverte récente d'un rôle du gène *BRAF* dans le mélanome illustre l'impact bénéfique d'une collaboration internationale à grande échelle [9].

Traitement

Le traitement du mélanome primitif est

Classification	Marges d'excision chirurgicale
Tis Mélanome <i>in situ</i> / pas d'invasion du derme	5 mm
T1 ≤ 1 mm (épaisseur)	10 mm
T2 1,1 mm – 2,0 mm	10 mm
T3 2,1 mm – 4,0 mm	Au moins 10 mm, au plus 20 mm
T4 > 4 mm	Au moins 20 mm, au plus 30 mm
Chaque niveau est classé: A – en présence d'ulcération B – en l'absence d'ulcération	Il n'y a pas de preuve qu'une marge de plus de 1 cm améliore la survie, mais elle peut faire baisser la récurrence locale.

Tableau 5.14 Classification des mélanomes (American Joint Committee on Cancer/Union internationale contre le Cancer) et marges d'excision recommandées correspondantes.

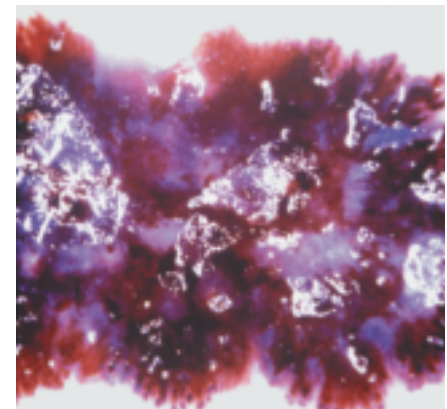


Fig. 5.133 Microscopie de surface d'un mélanome, présentant des pseudopodes, un voile bleu gris et plusieurs couleurs.

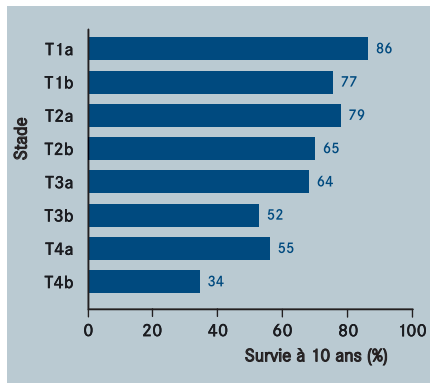


Fig. 5.134 Survie relative à dix ans pour le mélanome, selon le stade

essentiellement chirurgical et lié spécifiquement à la mesure de l'épaisseur de la tumeur. La tumeur primitive est excisée avec une marge de peau normale, l'excision étant fondée sur la mesure de l'épaisseur de la tumeur [10]. A mesure que le mélanome primitif s'épaissit (devient plus profond), le risque d'extension métastatique augmente ; les possibilités de survie sont donc spécifiquement liées à la mesure de l'épaisseur de la tumeur (Fig. 5.134).

Le mélanome crée des métastases via le système lymphatique ainsi que par la circulation systémique. Environ 50 % des mélanomes métastasent d'abord aux ganglions lymphatiques, ce qui fait du traitement des métastases des ganglions lymphatiques un élément important du traite-

ment. Une dissection élective des ganglions lymphatiques (c'est-à-dire retrait prophylactique des ganglions lymphatiques) est actuellement rarement pratiquée dans le traitement du mélanome primaire. Le traitement standard des ganglions lymphatiques chez les patients atteints de mélanome primitif est une politique d'observation et une dissection thérapeutique des ganglions s'ils sont atteints. Cependant, la lymphadénectomie sélective [11] fait actuellement l'objet d'un essai clinique. Cette technique permet de cartographier les vaisseaux lymphatiques de la peau par lymphoscintigraphie : un traceur radioactif est injecté au niveau du site de la lésion primitive et son trajet dans la peau vers le premier ganglion lymphatique absorbant le traceur (ganglion sentinelle) est identifié. Ce ganglion lymphatique est ensuite prélevé pour examen histopathologique ; seuls les patients présentant des ganglions lymphatiques positifs sont soumis à une dissection complète des ganglions lymphatiques. Cependant, en attente de la fin d'un essai international, le bénéfice de cette technique en termes de survie n'est pas connu.

Mélanome métastatique

Plus le nombre de ganglions touchés est élevé, plus le risque de métastases systémiques est élevé et moins bon est le pronostic. A mesure que l'épaisseur du mélanome et que le nombre de ganglions

lymphatiques touchés augmentent, le risque de métastases systémiques augmente. Le mélanome métastase largement, les poumons, le foie et le cerveau étant les sites les plus courants. Le vitiligo (maladie de la peau caractérisée par l'incapacité à former de la mélanine) est un signe pronostique favorable en cas de mélanome métastatique. A l'heure actuelle, une petite proportion seulement (moins de 5 %) des patients survivent plus de deux ans une fois que des métastases systémiques sont apparues [12]. La base du traitement des métastases systémiques est la chimiothérapie. Cependant, aucun agent unique ni association fortement efficaces n'ont été encore mis au point et le mélanome métastatique est caractérisé par une résistance aux médicaments [13]. Une régression spontanée du mélanome, résultant d'un rejet naturel provoqué par le système immunitaire, est observée dans environ 0,4 % des cas, ce qui a motivé une attention croissante pour l'immunothérapie [14] (*Oncologie médicale*, p. 289). A l'heure actuelle, cette modalité reste expérimentale, bien que des taux de réponse de 15 à 20 % aux cytokines, comme l'interféron- α et l'interleukine-2, aient été rapportés. Des essais cliniques portant sur des vaccins contenant des cellules complètes, des lysats, des cellules dendritiques ou des antigènes associés au mélanome, comme MAGE, TRP et MART, sont en cours [15].

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. IARC (1992) *Solar and Ultraviolet Radiation (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 55)*, Lyon, IARC Press.
3. Aitken JF, Duffy DL, Green A, Youl P, MacLennan R, Martin NG (1994) Heterogeneity of melanoma risk in families of melanoma patients. *Am J Epidemiol*, 140: 961-973.
4. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K (1987) In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 17: 584-591.
5. Schaffer JV, Bologna JL (2001) The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. *Arch Dermatol*, 137: 1477-1485.
6. Pollock PM, Trent JM (2000) The genetics of cutaneous melanoma. *Clin Lab Med*, 20: 667-690.
7. Goldstein AM, Chidambaram A, Halpern A, Holly EA, Guerry ID, Sagebiel R, Elder DE, Tucker MA (2002) Rarity of CDK4 germline mutations in familial melanoma. *Melanoma Res*, 12: 51-55.
8. Halachmi S, Gilchrist BA (2001) Update on genetic events in the pathogenesis of melanoma. *Curr Opin Oncol*, 13: 129-136.
9. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S et al. (2002) Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*, 417: 949-954.
10. National Health and Medical Research Council, ed. (1999) *Clinical Practice Guidelines. For the Management of Cutaneous Melanoma* Canberra.
11. Morton DL (2001) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present and future. *Ann Surg Oncol*, 8: 22S-28S.
12. Coates AS (1992) Systemic chemotherapy for malignant melanoma. *World J Surg*, 16: 277-281.
13. Helmbach H, Rossmann E, Kern MA, Schadendorf D (2001) Drug-resistance in human melanoma. *Int J Cancer*, 93: 617-622.
14. Weber JS, Aparicio A (2001) Novel immunologic approaches to the management of malignant melanoma. *Curr Opin Oncol*, 13: 124-128.
15. Hersey P (2002) Advances in the non-surgical treatment of melanoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 11: 75-85.

SITE INTERNET

The Melanoma Foundation, Australie:
<http://www.melanomafoundation.com.au/>

LE CANCER DE LA THYROÏDE

RESUME

- > Le cancer de la thyroïde est relativement rare, mais son incidence est en augmentation dans la plupart des pays développés. Environ 120 000 cas sont enregistrés chaque année.
- > En dehors des rayonnements ionisants, ses causes environnementales n'ont pas été bien caractérisées. En Europe de l'Est (Biélorus, Ukraine, Russie), plusieurs centaines d'enfants ont développé un cancer de la thyroïde après l'accident de Tchernobyl.
- > Le pronostic est habituellement bon (environ 90 % de survie à cinq ans pour certains types de tumeurs), même si des métastases des ganglions lymphatiques sont présentes.

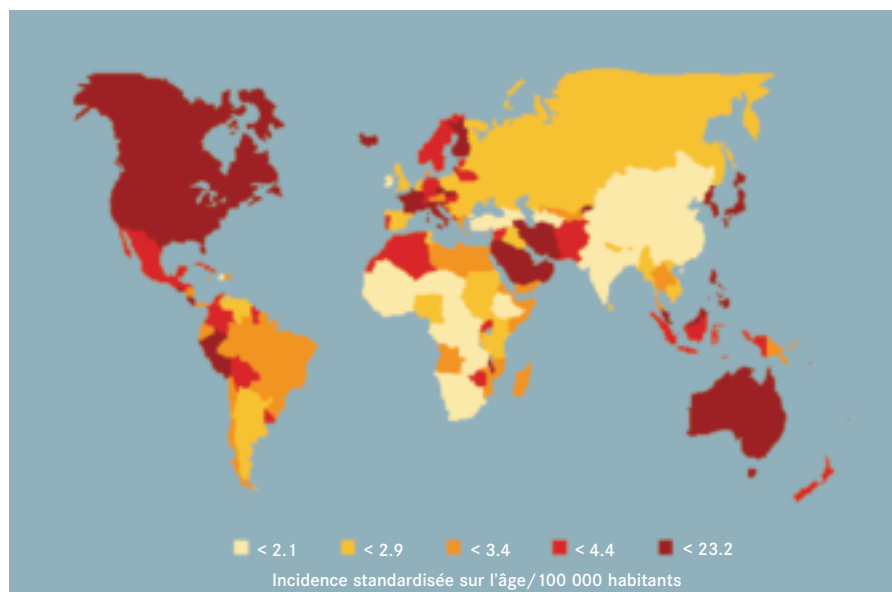


Fig. 5.135 Variations mondiales de l'incidence du cancer de la thyroïde chez la femme

Définition

La plupart des cancers de la thyroïde sont des cancers bien différenciés, principalement papillaires (80 à 85 %) et, dans une moindre mesure, folliculaires (10 à 15 %), et des carcinomes des cellules de Hürthle (3 à 5 %). Le carcinome anaplasique et le carcinome médullaire sont rares.

Epidémiologie

Le carcinome de la thyroïde est un cancer peu fréquent bien qu'il s'agisse du cancer le plus courant du système endocrinien (Fig. 5.135). D'une manière générale, le cancer de la thyroïde représente environ 1 % du nombre total de cas de cancer dans les pays développés. On comptabilise environ 122 000 nouveaux cas dans le monde chaque année.

L'incidence de cette maladie est particulièrement élevée en Islande et à Hawaï, où le taux est pratiquement deux fois supérieur à celui observé dans les pays d'Europe du Nord, du Canada et des Etats-Unis. A Hawaï, le taux d'incidence du cancer de la thyroïde dans tous les groupes ethniques est supérieur à celui du même groupe ethnique vivant dans le pays

d'origine, et il est particulièrement élevé parmi les Chinois (hommes) et les Philippines (femmes). Les tumeurs de la thyroïde sont rares chez l'enfant, moins d'un cas par million par an dans les pays les plus développés ; les taux d'incidence augmentent rapidement avec l'âge (Fig. 5.137). Au cours des trente dernières années, les taux d'incidence ont augmenté dans les pays les plus développés tandis que les taux de mortalité diminuaient lentement. En 2000, le taux de mortalité annuel pour 100 000 personnes était de 0,3 pour les hommes et de 0,6 pour les femmes [1]. Le cancer de la thyroïde entraîne quelque 26 000 décès par an.

Etiologie

Une association entre le cancer de la thyroïde et l'exposition aux rayonnements ionisants avait déjà été proposée en 1950 [2]. De nombreuses études ont documenté le risque accru de carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde chez les sujets exposés aux rayons X ou aux rayons γ [3]. Le risque de cancer provoqué par les ray-

onnements est considérablement plus élevé chez les sujets exposés pendant l'enfance qu'à l'âge adulte. Avant l'accident de Tchernobyl, les études épidémiologiques semblaient indiquer que les iodes radioactifs étaient nettement moins cancérigènes que les rayons X ou γ externes. Cela n'est pas confirmé par l'étude de sujets exposés pendant l'enfance aux retombées de l'accident de Tchernobyl dans les territoires les plus



Fig. 5.136 La centrale nucléaire de Tchernobyl après l'accident de 1986. Une augmentation marquée de l'incidence du cancer de la thyroïde chez l'enfant a été observée dans les régions exposées à l'iode radioactif.

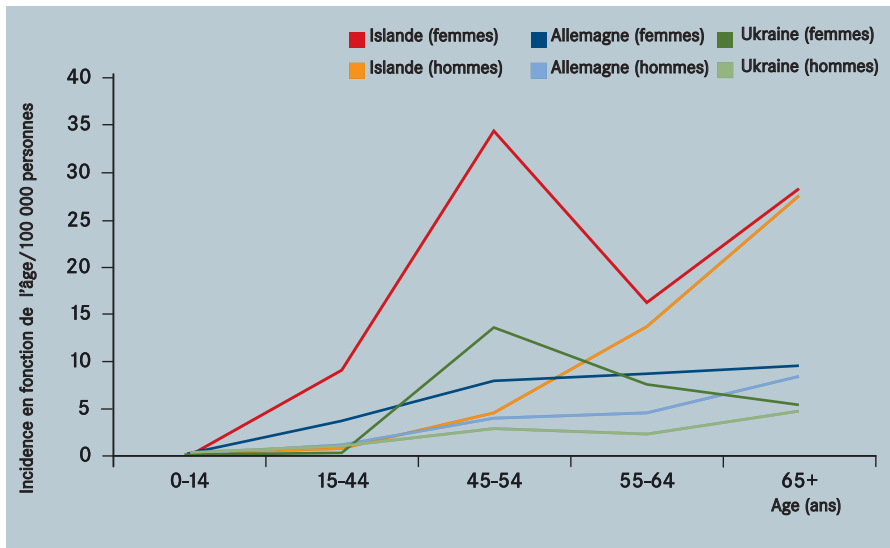


Fig. 5.137 Incidence en fonction de l'âge du cancer de la thyroïde chez l'homme et la femme en Ukraine, en Islande et en Allemagne. L'incidence est plus élevée chez la femme, avec un pic marqué.

contaminés du Bélarus, d'Ukraine et de Russie, où une augmentation spectaculaire de l'incidence du cancer de la thyroïde attribuable aux iodes radioactifs a été observée.

On estime qu'une déficience en iode est impliquée dans le développement du cancer de la thyroïde parce que les taux d'incidence de cancer de la thyroïde sont élevés dans les zones montagneuses, comme les Alpes, les Andes et l'Himalaya, où une déficience sévère en iode était ou est toujours courante [4]. Cependant, plusieurs populations à risque vivent sur des îles (comme Hawaï ou l'Islande), où l'apport en iode est généralement élevé. La relation entre l'ingestion d'iode et le risque de cancer de la thyroïde semble complexe, puisque aussi bien la déficience que l'excès peuvent inhiber la synthèse des hormones thyroïdiennes et entraîner un goitre [5]. Les deux principaux types de carcinome de la thyroïde (papillaire et folliculaire) peuvent être liés à un régime riche en iode et à un régime pauvre en iode, respectivement [6]. D'autres facteurs diététiques, incluant les légumes crucifères et goitrogènes [7], peuvent jouer un rôle dans la cancérogenèse du cancer de la thyroïde.

Le cancer de la thyroïde touche environ

trois fois plus souvent les femmes que les hommes, le maximum étant atteint autour de 45 ans. Il se peut que des facteurs hormonaux jouent un rôle dans l'étiologie. Cependant, les résultats d'études épidémiologiques sont incohérents : certaines ont révélé une association entre le nombre d'enfants et le risque de cancer de la thyroïde, d'autres non. Les données les plus récentes indiquent que les facteurs liés à la menstruation et à la reproduction sont faiblement liés au risque de cancer de la thyroïde [8]. En dehors de l'irradiation pendant l'enfance, un goitre et des nodules bénins sont les facteurs de risque les plus forts, avec un risque relatif d'environ 3 et 30, respectivement [9]. Le rôle de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie est moins clair.

Détection

Le cancer de la thyroïde n'entraîne souvent aucun symptôme évident aux stades précoces. La grande majorité des cancers deviennent cliniquement évidents sous forme de nodules thyroïdiens. Cependant, une minorité seulement de ces nodules thyroïdiens sont malins. De nombreux nodules sont détectés chez des patients asymptomatiques lors de l'examen clinique du cou. Dans certains cas, on a un antécédent d'augmentation rapide de la

taille et/ou une douleur dans la région du nodule. Une voix rauque, une dyspnée et une dysphagie reflètent une invasion locale du nerf laryngé inférieur, de la trachée et de l'œsophage, respectivement. Un petit sous-groupe de patients présente une lymphadénopathie cervicale palpable sans tumeur primitive de la thyroïde identifiable. L'échographie de haute résolution est utile pour évaluer la taille des nodules et détecter des nodules impalpables. Les différences d'échogénicité, de vascularisation ou les tests de la fonction thyroïdienne ne permettent pas de distinguer les nodules bénins des nodules malins. La procédure diagnostique la plus importante est la biopsie par aspiration à l'aiguille fine sous contrôle échographique.

Pathologie et génétique

Les cellules thyroïdiennes folliculaires donnent naissance à des cancers bien différenciés ainsi qu'à des cancers peu différenciés ou non différenciés (anaplasiques). Les cancers différenciés sont encore classés en carcinomes papillaires et folliculaires et en d'autres types rares. Les cellules stromales et immunitaires de



Fig. 5.138 Examen physique de la thyroïde d'un enfant à risque après l'exposition radioactive suite à l'accident de Tchernobyl.

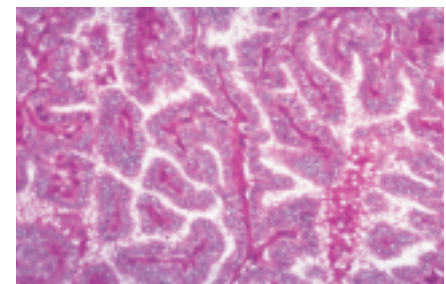


Fig. 5.139 Caractéristiques histopathologiques d'un carcinome papillaire de la thyroïde.

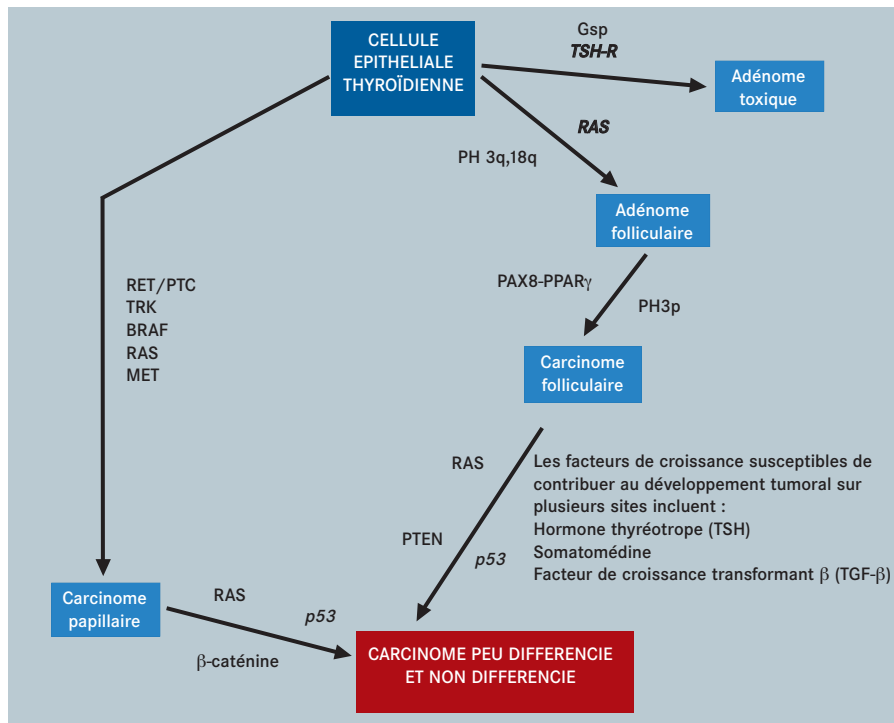


Fig. 5.140 Proposition d'un modèle génétique de formation d'une tumeur de la thyroïde. Les gènes en gras ont un rôle bien établi.

la thyroïde sont responsables du sarcome et du lymphome, respectivement. Environ 90 % des nodules thyroïdiens malins sont des cancers bien différenciés.

Les cancers papillaires et folliculaires présentent le degré le plus faible de malignité clinique. Le carcinome papillaire a tendance à envahir les espaces lymphatiques et il entraîne des lésions multifocales microscopiques dans la glande thyroïde, ainsi qu'une incidence élevée de métastases régionales des ganglions lymphatiques. Le carcinome folliculaire est unifocal et encapsulé. Il a tendance à envahir les veines et non les vaisseaux lymphatiques. Les cellules parafolliculaires thyroïdiennes (cellules C) donnent naissance à des carcinomes médullaires, qui produisent habituellement de la calcitonine.

Les carcinomes insulaires (peu différenciés) sont considérés comme ayant une différenciation intermédiaire et présentant donc un degré intermédiaire de malignité clinique. Le carcinome insulaire envahit les vaisseaux lymphatiques et les veines. Les métastases ganglionnaires

ainsi que les métastases à distance sont courantes.

Environ 33 % des tumeurs présentant des caractéristiques oncocytaires (cellule de Hürthle) présentent des signes histologiques de malignité (par exemple caractéristiques nucléaires typiques d'un carcinome papillaire) ou une croissance invasive. Les autres se comportent comme des adénomes et on peut leur opposer un traitement conservateur.

Il existe des preuves d'un risque familial pour un petit pourcentage de carcinomes papillaires et folliculaires de la thyroïde, par exemple, l'association du syndrome de Gardner (polypose adénomateuse familiale) et de la maladie de Cowden (goitre familial et hamartomes cutanés) avec un carcinome différencié de la thyroïde. Environ 25 à 35 % de tous les carcinomes médullaires de la thyroïde sont identifiés comme un composant de l'un des syndromes cliniques suivants : néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM2A) associée au carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome et

hyperparathyroïdie, néoplasie endocrinienne multiple type 2B (NEM2B) associée à un carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome, neuromes muqueux et caractéristiques marfanoides ; carcinome médullaire familial de la thyroïde.

Les gènes impliqués dans la pathogenèse du carcinome de la thyroïde forment généralement un sous-groupe de facteurs régulateurs de la croissance et de la différenciation cellulaires importants qui peuvent être divisés en facteurs membranaires et nucléaires. Deux mécanismes différents sont impliqués dans la genèse des carcinomes papillaires et médullaires de la thyroïde. Suite à des remaniements intrachromosomiques, le proto-oncogène *RET* s'attache au promoteur de l'un des trois gènes exprimés de manière constitutive dans la cellule folliculaire, ce qui aboutit à l'oncogène du carcinome papillaire de la thyroïde (*RET/PTC1, 2* et *3*). Des mutations ponctuelles de la lignée germinale du proto-oncogène *RET*, qui est normalement exprimé dans la cellule parafolliculaire de la thyroïde, sont observées chez plus de 95 % des individus atteints de carcinome médullaire héréditaire de la thyroïde (codons 609, 611, 618, 620 ou 634). La mutation du codon 634 est la plus couramment observée et on la retrouve chez environ 80 % des patients atteints de carcinome médullaire héréditaire de la thyroïde. Une mutation

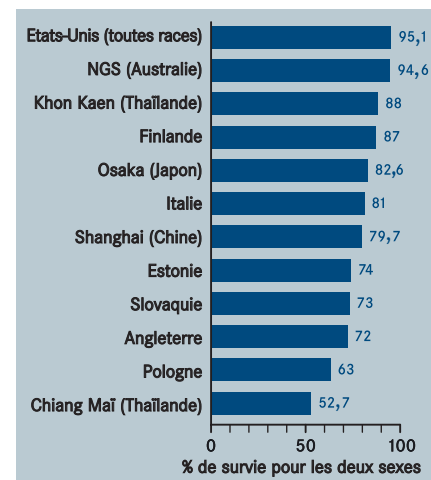


Fig. 5.141 Survie relative à cinq ans après le diagnostic d'un cancer de la thyroïde.

ponctuelle de la lignée germinale de la partie tyrosine-kinase du récepteur RET (codon 918) a été identifiée chez 95 % des sujets atteints de MEN2B [10].

Traitement

Les patients atteints de lésions malignes diagnostiquées grâce à une biopsie par aspiration à l'aiguille fine, ainsi que les patients ayant des résultats suspects après aspiration, lorsqu'ils présentent d'autres facteurs de risque (par exemple exposition antérieure à des rayonnements ou symptômes locaux) doivent subir une résection chirurgicale. Il est recommandé de pratiquer une thyroïdectomie totale vers l'âge de six ans chez les enfants porteurs du gène *MEN2A* et peu après la naissance pour les enfants porteurs de la mutation *MEN2B* [11]. Les nodules bénins

peuvent être surveillés par échographie. Les procédures chirurgicales acceptables incluent la lobectomie, la thyroïdectomie subtotale, la thyroïdectomie presque totale et la thyroïdectomie totale. Le curetage ganglionnaire cervical élargi modifié est indiqué en cas de métastases des ganglions lymphatiques. Tous les patients ayant subi une thyroïdectomie totale ou presque totale pour carcinome papillaire ou folliculaire de plus de 1,5 cm doivent être considérés comme des candidats pour un traitement à l'iode radioactif [12]. A la différence de ce qu'on observe avec d'autres néoplasies solides, la présence de métastases régionales des ganglions lymphatiques avec un cancer de la thyroïde bien différencié est fortement corrélée à une survie globale. Des facteurs indépendants de prédiction du pronostic incluent

l'âge du patient, son sexe, la taille de la tumeur, le degré et le type histologique, l'invasion, la multicentricité et la présence de métastases systémiques. Les taux de survie relative à cinq ans pour ce type de cancer varient beaucoup selon leur type histologique, allant de 98 % pour le carcinome papillaire et de 92 % pour le carcinome folliculaire à 11 % pour le carcinome anaplasique [13]. Les taux mondiaux de survie à cinq ans varient significativement selon la géographie (Fig. 5.141).

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Duffy BJ, Fitzgerald PJ (1950) Thyroid cancer in childhood and adolescence. Report of twenty-eight cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 10: 1296-1308.
3. Shore RE (1992) Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res*, 131: 98-111.
4. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ (1993) The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog*, 4: 25-52.
5. Braverman LE (1990) Iodine induced thyroid disease. *Acta Med Austriaca*, 17 Suppl 1: 29-33.
6. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W (1977) Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer*, 39: 215-222.
7. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E (1990) Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori*, 76: 331-338.
8. Negri E, Dal Maso L, Ron E, La Vecchia C, Mark SD, Preston-Martin S, McTiernan A, Kolonel L, Yoshimoto Y, Jin F, Wingren G, Rosaria GM, Hardell L, Glatte E, Lund E, Levi F, Linos D, Braga C, Franceschi S (1999) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control*, 10: 143-155.

9. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, McTiernan A, Kolonel L, Mark SD, Mabuchi K, Jin F, Wingren G, Galanti R, Hallquist A, Glatte E, Lund E, Levi F, Linos D, Ron E (1999) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control*, 10: 583-595.
10. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Hoppener JW, van Amstel HK, Romeo G (1994) A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*, 367: 375-376.
11. Gagel RF, Goepfert H, Callender DL (1996) Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 46: 261-283.
12. Fraker DL, Skarulis M, Livolsi V (1997) Thyroid tumors. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1629-1652.
13. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR (1997) Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*, 79: 564-573.

SITE INTERNET

The British Thyroid Association:
<http://www.british-thyroid-association.org/>
The European Thyroid Association:
<http://www.eurothyroid.com/>

LE CANCER DU REIN

RESUME

- > Le cancer du rein est le 15ème cancer le plus courant dans le monde et il est surtout prévalent dans les pays développés. Près de 190 000 cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde et les hommes sont généralement plus souvent touchés que les femmes.
- > Le tabagisme est une cause établie de cancer. Une surcharge pondérale (obésité) a aussi été identifiée comme facteur de risque, en particulier chez la femme.
- > Le pronostic est réservé lorsque ce cancer est diagnostiqué à un stade avancé. Les progrès récents de l'imagerie permettent la détection précoce de tumeurs asymptomatiques. Le taux de survie à cinq ans est d'environ 50 %.

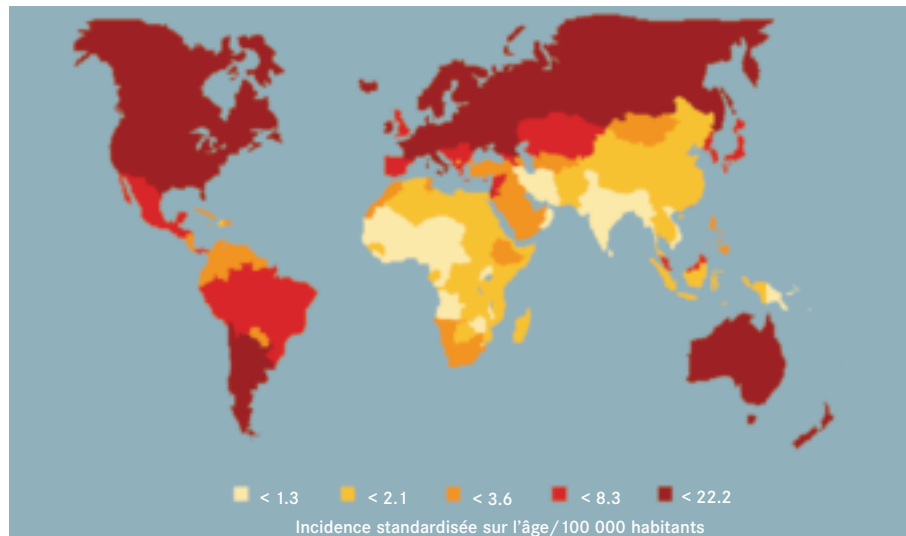


Fig. 5.142 Fardeau mondial du cancer du rein chez l'homme, montrant une incidence généralement plus élevée dans les pays les plus développés

Définition

Chez l'adulte, 85 à 90 % des cas de cancer du rein sont des carcinomes à cellules rénales, qui représentent un groupe très hétérogène de tumeurs (principalement des adénocarcinomes) provenant de cellules du tube contourné proximal. Le carcinome de type transitionnel est un type de tumeur moins fréquent provenant des cellules épithéliales de transition du bassinot du rein, de l'urètre et de l'uretère. La tumeur de Wilms (néphroblastome) est une atteinte maligne embryonnaire qui touche 1 enfant sur 10 000.

Epidémiologie

L'incidence du cancer du rein est considérablement plus élevée dans les pays développés que dans les pays moins développés (Fig. 5.142) et elle semble augmenter depuis une dizaine d'années [1,2]. Plus de 189 000 nouveaux cas sont diagnostiqués dans le monde chaque année. En Europe occidentale, par exemple, le cancer du rein est le sixième cancer le plus fréquent, l'incidence étant particulièrement élevée dans le Bas-Rhin en France [3]. L'incidence est

aussi exceptionnellement élevée en République tchèque et dans les populations scandinaves. Le cancer du rein est relativement moins courant dans les populations d'Asie et d'Afrique, bien que le carcinome à cellules rénales semble augmenter chez les hommes noirs américains [4]. Les hommes sont plus touchés que les femmes par le cancer du rein, le rapport homme/femme étant de 1,6-2,0/1 [5]. La plupart des cas surviennent entre 50 et 70 ans, mais le cancer du rein peut être diagnostiqué à des âges très divers, y compris chez l'adulte jeune [1]. La tumeur de Wilms, responsable de 5 à 15 % des cancers de l'enfance, touchent les femmes légèrement plus que les hommes. La fréquence la plus forte de cette tumeur est enregistrée dans la population noire des Etats-Unis et d'Afrique; c'est en Asie orientale qu'elle est la plus basse [1]. Le cancer du rein entraîne le décès de plus de 91 000 personnes chaque année.

Etiologie

Toutes les observations s'accordent à montrer que le cancer du rein est plus

fréquent chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Cette association a été établie d'abord pour le carcinome de la vessie, et elle est désormais étendue aux carcinomes à cellules rénales, le risque étant multiplié par deux chez les grands fumeurs [6]. Un risque accru de carcinome à cellules rénales a été associé à l'obésité, en particulier chez la femme, comme au traitement diurétique, là aussi en particulier chez la femme [7]. Les tanneurs, les cordonniers et les employés de blanchisseries ont un risque accru, rapporté par certaines études, comme c'est aussi le cas pour les personnes exposées à l'amiante et au trichloroéthylène. L'influence des boissons, en particulier du café et de l'alcool, n'a pas été clairement déterminée, malgré de nombreuses études. La phénacétine est cancérigène : les patients présentant des lésions rénales secondaires à l'utilisation abusive d'analgésiques contenant de la phénacétine présentent un risque accru de carcinome de type transitionnel (*Les médicaments*, p. 48). Les patients atteints de la maladie polykystique des reins consécu-



Fig. 5.144 Patient sous hémodialyse rénale : la dialyse à long terme prédispose à une maladie kystique acquise du rein qui peut augmenter le risque de cancer ultérieur.

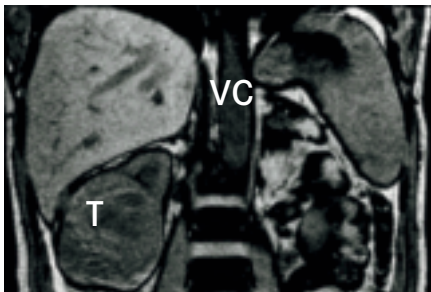


Fig. 5.145 Image obtenue par résonance magnétique d'un carcinome à cellules rénales (T) avec un thrombus tumoral dans la veine cave inférieure (VC).

tive à une dialyse à long terme, de la maladie polykystique des reins de l'adulte et de sclérose tuberculeuse, ont eux aussi une plus grande tendance à développer des carcinomes à cellules rénales. La maladie de von Hippel-Lindau, maladie à transmission autosomique dominante, est également un facteur prédisposant.

Détection

Le plus souvent, le cancer du rein ne provoque aucun symptôme évident dans ses stades précoces. Ensuite, apparaissent une hématurie, des douleurs lombaires et une masse rénale palpable [8] ; ces symptômes indiquent généralement un stade avancé de la maladie. Suite à l'utilisation croissante des techniques d'imagerie rénale, un nombre croissant de tumeurs asymptomatiques incidentes sont détectées [5]. Le diagnostic de carcinome à cellules rénales peut être précédé de syndromes paranéoplasiques, de manifestations systémiques et humorales de la maladie,

dues à la surproduction de protéines rénales ou d'hormones rénales normales (par exemple rénine, érythropoïétine, prostaglandines) ou à l'expression inappropriée de facteurs non rénaux (par exemple hormone parathyroïdienne). Les symptômes peuvent se manifester par de l'hypertension, de la fièvre, de l'anémie, une érythrocytose (nombre élevé de globules rouges), une fonction rénale anormale et une hypercalcémie (niveaux anormalement élevés de calcium) [2,8].

La présence d'une tumeur peut être initialement définie par un urogramme intraveineux. La tomодensitométrie (TDM) est la procédure d'imagerie de choix pour le diagnostic et l'établissement du stade [1] ; l'examen de l'abdomen et du pelvis confirme l'étendue de la tumeur, le statut des ganglions lymphatiques et la fonctionnalité du rein controlatéral. L'artériographie rénale sélective par cathétérisation percutanée de l'artère fémorale peut être utilisée pour le diagnostic et l'établissement du stade [1]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est moins invasive que l'artériographie, et elle peut aussi être utilisée pour évaluer un thrombus de la veine rénale ou l'atteinte de la veine cave (Fig. 5.145). Les clichés du thorax (couramment par TDM) et les examens osseux au technétium-99m sont utilisés pour déterminer la présence ou l'absence de métastases pulmonaires ou squelettiques.

Pathologie et génétique

Le carcinome à cellules rénales (Fig. 5.146, 5.147) est couramment représenté par des adénomes, bien que la différence entre l'adénome cortical du rein et l'adénocarcinome à cellules rénales soit controversée [1]. En termes d'histologie du carcinome à cellules rénales, les cellules de degré I ont un cytoplasme riche en lipide et un petit noyau périphérique. Lorsqu'on passe du degré I au degré IV, le polymorphisme nucléaire augmente et le cytoplasme riche en lipide diminue. La tumeur est initialement encapsulée (dans 50 à 60 % des cas diagnostiqués), et tend à s'étendre aux

ganglions lymphatiques (10 % des cas diagnostiqués) ou peut former des métastases du poumon, de l'os, du cerveau et du foie (20 à 30 % des cas). La tumeur a tendance à s'étendre dans la veine rénale et dans la veine cave inférieure, s'étendant dans les cas extrêmes jusque dans l'oreillette droite [8]. Le carcinome de type transitionnel représente 5 à 8 % des tumeurs du rein [8] et il est dérivé de l'épithélium de type transitionnel du bassinet du rein, qui est identique à celui de la vessie et de l'urètre ; 50 % des patients atteints de carcinome de type transitionnel développent le même type de tumeur de la vessie.

La cytogénétique et la biologie moléculaire ont permis de faire des progrès significatifs pour le différencier et déterminer le degré des tumeurs de cancer du rein, qui peuvent être complexes sur le plan histologique et hétérogènes [9]. La cytogénétique a montré, par exemple, que les deux principaux types de carcinomes à cellules rénales, le carcinome à cellules claires (non papillaire) et le carcinome papillaire, sont génétiquement distincts (Tableau 5.15), bien qu'il soit parfois difficile de les distinguer du point de vue histologique. Les modifications correspondantes du carcinome de type transitionnel sont moins bien définies. La forme papillaire a un meilleur pronostic que la forme non papillaire [9]. Des modifications de l'ADN mitochondrial

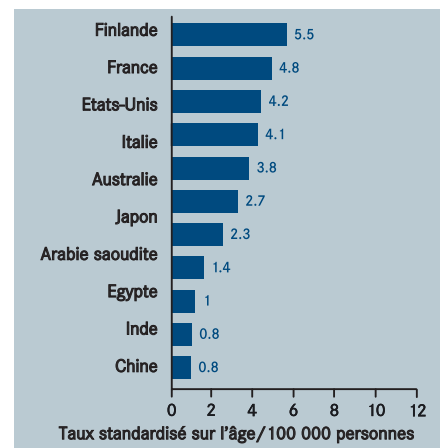


Fig. 5.143 Mortalité par cancer du rein dans divers pays.

Stade	Carcinome à cellules claires	Carcinome papillaire
Adénome	Perte de 3p Trisomie partielle 5q Perte du chromosome Y	Perte du chromosome Y Trisomie 7, 17 Gain de 3p Gain de 7, 12, 16, 17, 20
Carcinome	Mutations <i>p53</i> Perte 8, 9, 13, 14, 6q, 10q, 18q, 11, 17/17p Gain de 12, 20 Perte de fonction <i>VHL</i>	Perte de 6q, 9, 11, 14q, 17/17p, 21 Gain de 8, 20 Perte de <i>MET</i> fonction
Tumeurs métastatiques		Excès de minichromosomes, incluant 7q31 contenant l'oncogène <i>MET</i>

Tableau 5.15 Altérations génétiques observées dans le carcinome à cellules rénales.

ont été observées dans des tumeurs oncocytaires et chromophobes à un stade précoce [10] mais elles ne sont pas encore utilisées en clinique.

La maladie de von Hippel-Lindau est caractérisée par le développement de tumeurs multiples, y compris de carcinomes bilatéraux des cellules rénales, de phéochromocytomes, d'hémangioblastomes du système nerveux central, d'angiomes rétiens et de kystes pancréatiques [1,11]. Les patients atteints de la maladie de von Hippel-Lindau ont un risque supérieur à 70 % de présenter un carcinome à cellules rénales et c'est une cause de décès dans 15 à 50 % des cas. Ces patients

doivent donc être dépistés régulièrement ; actuellement, quelque 30 à 50 % des patients atteints de la maladie de von Hippel-Lindau, chez qui l'on identifie un carcinome à cellules rénales symptomatique, ont des métastases au moment du diagnostic et répondent donc mal au traitement. La plupart des familles touchées par la maladie de von Hippel-Lindau (80%) ont des mutations du gène *VHL*, qui est probablement un gène suppresseur de tumeur. Les formes sporadiques du carcinome à cellules rénales, de même que ses formes familiales, sont associées à des altérations structurelles du bras court du chromosome 3 et à des mutations du gène *VHL* [1,11].

La tumeur de Wilms revêt des formes sporadiques et familiales. Il s'agit d'un syndrome spécifique associé à des anomalies, parmi lesquelles l'aniridie (absence d'iris), une hémihypertrophie (croissance excessive d'une moitié du corps ou d'une partie du corps), et une cryptorchidie (les testicules ne descendent pas dans le scrotum). Plusieurs locus impliqués dans le développement de la tumeur de Wilms ont été caractérisés, le principal étant *WT1*, un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 11p [12].

Traitement

La néphrectomie radicale (retrait du rein, de la graisse périnéphrique, des ganglions lymphatiques adjacents et souvent de la glande surrénale) est actuellement le principal traitement du carcinome à cellules rénales. Il a été

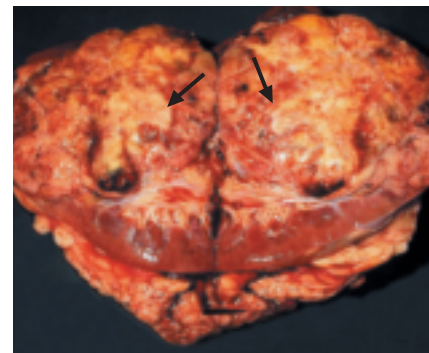


Fig. 5.146 Échantillon chirurgical d'un rein coupé en deux présentant un carcinome à cellules rénales important. Une grande partie du rein a été remplacée par du tissu tumoral.

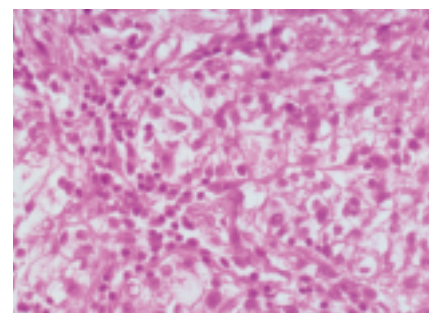


Fig. 5.147 Carcinome du rein à cellules claires présentant une prolifération monomorphe de cellules tumorales distinctes, avec un cytoplasme clair abondant, contenant des lipides, arrangé selon un schéma trabéculaire.

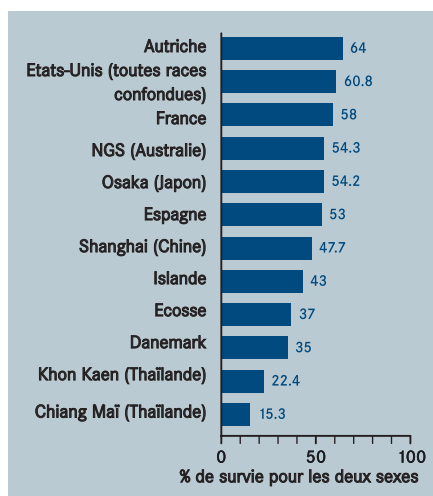


Fig. 5.148 Survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du rein.

montré que cette procédure produit de meilleurs taux de survie que la néphrectomie simple (retrait du rein uniquement), puisqu'une atteinte des vaisseaux lymphatiques régionaux et des ganglions lymphatiques périaortiques a été notée dans près de 25 % des cas [1]. Le traitement du carcinome du rein de type transitionnel passe par la néphrourétérectomie radicale, bien qu'un traitement plus conservateur puisse être approprié pour des tumeurs plus petites de bas grade. Chez les patients n'ayant qu'un seul rein, ou en cas de tumeur bilatérale simultanée, la néphrectomie partielle ou la néphrectomie radicale avec dialyse, suivie d'une transplantation rénale, sont indiquées [1]. Cependant, l'immunodépression associée à la transplantation entraîne le

risque d'une récurrence potentielle de la tumeur (*Immuno dépression*, p. 68). La détermination précise du stade dépend de l'évaluation histologique précise de la tumeur réséquée. Jusqu'à 30 % des patients ont des métastases lors du diagnostic ou de la récurrence après chirurgie. Le cancer du rein métastatique est extrêmement résistant au traitement systémique [13]. Une explication possible est le niveau élevé d'expression du gène de multirésistance médicamenteuse *MDR1* qui code pour la glycoprotéine P (encadré : *Résistance à la chimiothérapie anti-cancéreuse*, p. 293) dans les tubes proximaux normaux et dans le tissu tumoral [14]. La plupart

des agents chimiothérapeutiques et hormonaux semblent avoir peu d'efficacité, bien que l'efficacité de la vinblastine et du 5-fluorouracile en monothérapie ou en thérapie combinée soit controversée [13, 8]. A l'inverse, dans le traitement du carcinome de type transitionnel, le thérapie combinée avec le cisplatine semble être efficace.

Pour le traitement systémique du cancer du rein avec métastases, il a été montré que l'interféron- α et l'interleukine-2 provoquent un taux de réponse modeste de 10 à 15 % [8], permettant une réponse complète chez certains patients et une meilleure survie chez d'autres. Bien que les taux de survie globale

soient faibles (Fig. 5.148), la survie à cinq ans pour les patients présentant des tumeurs à un stade précoce est supérieure à 80 % [8]. En cas d'atteinte de la veine rénale/veine cave inférieure, les taux de survie tombent entre 25 et 50%, et une atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ou une extension extra-capsulaire entraîne aussi une forte réduction des taux de survie entre 15 et 50%. La présence de métastases à distance ou de cancer de stade IV s'associe à un très mauvais pronostic (taux de survie à cinq ans de 5%) [1].

REFERENCES

1. Richie JP, Kantoff PW, Shapiro CL (1997) Renal cell carcinoma. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins.
2. Godley PA, Ataga KI (2000) Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 12: 260-264.
3. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
4. McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni FJ (1996) Renal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JFJ eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 1142-1155.
5. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. (1999) Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*, 281: 1628-1631.
6. Doll R (1996) Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull*, 52: 35-49.
7. Schmieder RE, Delles C, Messerli FH (2000) Diuretic therapy and the risk for renal cell carcinoma. *J Nephrol*, 13: 343-346.
8. Watkin N, Christmas TJ (1998) Renal Tumours. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers.
9. Bernheim A, Vagner-Capodano A, Couturier J, et le Groupe Français de Cytogénétique Oncologique (2000) De

la cytogénétique à la cytogénomie oncologique. *Medecine/Sciences*, 16: 528-539.

10. van den Berg, Dijkhuizen T (1999) Classification of renal cell cancer based on (cyto)genetic analysis. *Contrib Nephrol*, 128: 51-61.
11. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels VV (2000) von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc*, 75: 265-272.
12. Hata J (1999) Wilms tumor and the WT1 gene. *Contrib Nephrol*, 128: 62-74.
13. Motzer RJ, Russo P (2000) Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 163: 408-417.
14. Vogelzang NJ, Stadler WM (1998) Kidney cancer. *Lancet*, 352: 1691-1696.

SITES INTERNET

NCI Kidney Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/kidney/

The Kidney Cancer Association (USA):
<http://www.curekidneycancer.org/>

LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX

RESUME

- > Les tumeurs du système nerveux représentent moins de 2 % de toutes les affections malignes (environ 175 000 cas par an dans le monde) ; l'incidence ne varie pas de manière marquée selon les régions ou les populations.
- > L'étiologie est en majeure partie inconnue ; la seule cause sans équivoque est une irradiation thérapeutique, mais la survenue, dans ces circonstances, est très rare.
- > Le système nerveux est couramment touché dans les syndromes tumoraux héréditaires, y compris la neurofibromatose (mutations de lignée germinale *NF1/NF2*), la maladie de von Hippel-Lindau (*VHL*), la sclérose tubéreuse de Bourneville (*TSC1/TSC2*) et le syndrome de Li-Fraumeni (*p53*).
- > Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales les plus courantes et elles touchent principalement l'adulte. Ces tumeurs sont incurables chirurgicalement et résistent pour la plupart à la radiothérapie ainsi qu'à la chimiothérapie ; seulement 3 % des patients survivent plus de trois ans.
- > Les tumeurs embryonnaires, y compris les médulloblastomes cérébelleux, les rétinoblastomes et les neuroblastomes périphériques, touchent principalement les enfants, prenant la seconde place après les leucémies comme types de cancer pédiatrique les plus fréquents.

Définition

La majorité des tumeurs du système nerveux central (SNC) sont dérivées des cellules gliales (gliomes), la plus maligne et la plus fréquente étant le glioblastome. Les tumeurs embryonnaires malignes se manifestent classiquement chez l'enfant et affectent le système nerveux central (médulloblastomes), le système nerveux sympathique et la surrenale (neuroblastomes). Les tumeurs prenant naissance dans la dure-mère (méningiomes) sont habituellement bénignes.

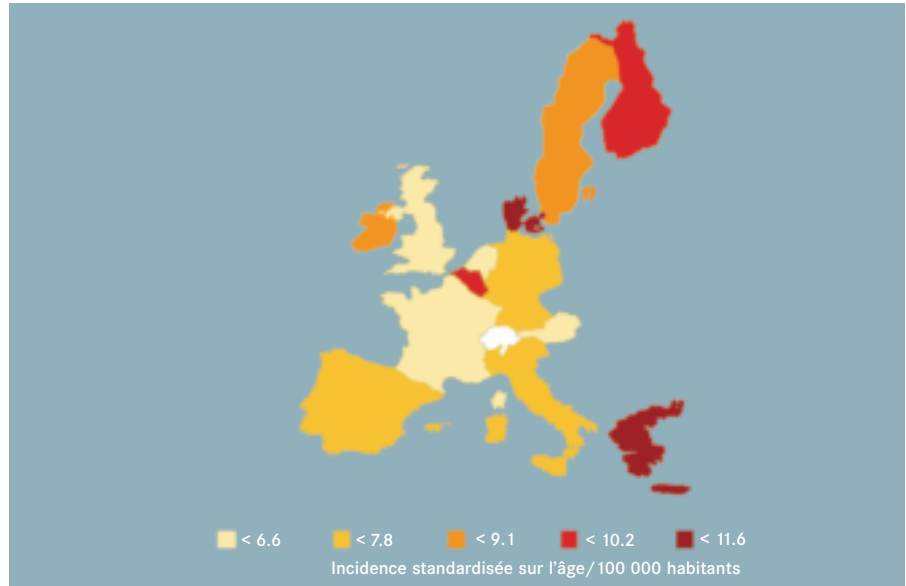


Fig 5.149 Incidence des cancers du cerveau et du système nerveux chez les hommes en Europe.

Epidémiologie

La distribution des tumeurs cérébrales en fonction de l'âge est bimodale, avec une incidence maximale chez l'enfant et un second pic important chez l'adulte entre 45 et 70 ans [1]. Dans les pays développés, les tumeurs cérébrales sont la 12e cause la plus fréquente de mortalité liée au cancer chez l'homme [2]. La variation géographique de l'incidence est moins importante que celle de la plupart des autres néoplasmes humains [2] (Fig. 5.149). Cependant, l'incidence tend à être plus importante dans les pays les plus développés. Dans la plupart des pays d'Amérique du Nord et d'Europe, les taux d'incidence de tumeurs malignes du système nerveux sont de 6 à 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Les taux les plus élevés sont observés en Suède, en Grèce, en Islande et en Croatie. Dans les communautés multiraciales, les adultes comme les enfants d'origine africaine ou asiatique tendent à être moins fréquemment touchés que les Blancs. Les Blancs américains ont un risque 3,5 fois supérieur de glioblastome et de tumeurs germinales que les Afro-américains [1]. Cependant, l'inci-

dence plus faible enregistrée pour Singapour et le Japon peut être due à une mauvaise comptabilisation.

D'une manière générale, les taux d'incidence sont plus élevés chez les hommes ; en particulier, les tumeurs cérébrales malignes touchent plus souvent les hommes alors que les méningiomes bénins touchent principalement les femmes. Au cours de la dernière décennie, l'incidence de glioblastomes dans la population âgée a augmenté de 1 à 2 % par an mais, dans une certaine mesure, cette augmentation peut être due à l'introduction de la neuro-imagerie à haute résolution. Le cerveau est également un site fréquent de métastases, les carcinomes du sein et du poumon étant les tumeurs primitives les plus fréquentes.

Etiologie

A l'exception des tumeurs cérébrales associées aux syndromes de cancer héréditaires et des très rares cas dus à une radiothérapie, aucun facteur ni environnemental ni lié au mode de vie n'a été identifié de manière non équivoque. Les méningiomes provoqués par des rayonnements pourraient

Tumeur (grade OMS)	Emplacement classique	Age lors de la manifestation clinique (% de cas)			Survie à cinq ans (% de patients)	Altérations génétiques
		0-20 ans	20-45 ans	>45 ans		
Astrocytome pilocytaire (grade I)	Cervelet, nerf optique	74	20	6	>85	<i>NF1</i> (cas de neurofibromatose)
Astrocytome diffus de bas grade (grade II)	Hémisphères cérébraux	10	61	29	>50	mutation <i>p53</i>
Glioblastome (grade IV)	Hémisphères cérébraux	3	25	72	<3	amplification <i>EGFR</i> , mutation <i>PTEN</i> , p16 délétion p16, PH chromosome 10
Oligodendrogliome (grade II/III)	Hémisphères cérébraux	8	46	46	>50	PH 1p, 19q
Ependymome (grade II)	Ventricules, moelle épinière	37	38	25	<30	<i>NF1</i> (tumeurs spinales)
Médulloblastome (grade IV)	Cervelet	74	23	3	>50	Isochromosome 17, mutations de <i>p53</i> , <i>PTCH</i> , β -caténine
Neuroblastome (grade IV)	Abdomen	>95			>90 (<1 an) 20-50 (>1 an)	PH 1p, 11q, amplification <i>MYCN</i> , trisomie 17q

Tableau 5.16 Résumé des données épidémiologiques concernant les tumeurs intracrâniennes.

être consécutifs à une irradiation à faible dose pour une teigne tondante microscopique (infection fongique du cuir chevelu) tout comme à une irradiation à haute dose pour des tumeurs cérébrales primitives [3]. Les enfants ayant subi une irradiation prophylactique du SNC pour une leucémie lymphoblastique aiguë semblent présenter un risque accru de gliomes malins. Certaines études ont suggéré une augmentation de l'incidence des néoplasmes du SNC associés à certaines professions, parmi lesquels l'agriculture, les emplois de pompier,

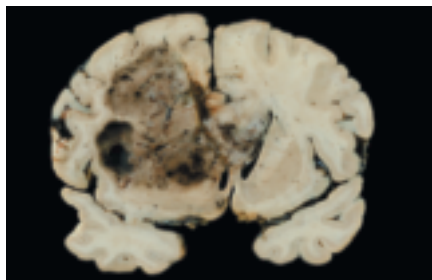


Fig 5.150 Grand glioblastome multiforme dans le lobe frontal gauche, s'étendant dans le corps calleux et la substance blanche controlatérale.

la métallurgie et les industries du caoutchouc, ainsi que les industries pétrochimiques, de même que pour les personnes travaillant comme anatomistes, pathologistes et embaumeurs. Cependant, la plupart de ces observations n'ont pas été confirmées et aucun agent causal n'a été identifié. Les suggestions selon lesquelles les rayonnements des radio-fréquences générés par les téléphones portables et les télécommunications dans l'étiologie des gliomes malins restent à étayer. De même, le rôle de l'alimentation dans l'étiologie des tumeurs cérébrales n'est pas clair, notamment en ce qui concerne l'implication des composés *N*-nitrosés (puissants neuro-cancérogènes chez les rongeurs) formés dans les aliments conservés par les nitrites. Le système nerveux est souvent touché dans les syndromes tumoraux héréditaires, souvent en association avec des tumeurs extra-neurales et des lésions cutanées (Tableau 5.17).

Détection

Les signes et les symptômes dépendent en grande partie de l'emplacement du néo-

plasme et incluent des parésies (paralysie légère/incomplète), des troubles de la parole et des changements de personnalité. Les patients atteints d'oligodendrogliomes ont souvent des antécédents déjà anciens de crises d'épilepsie. Finalement, les tumeurs cérébrales malignes entraînent une pression intra-crânienne potentiellement mortelle pouvant entraîner des troubles de la vision et finalement entraîner l'inconscience et l'arrêt respiratoire. Puisque le cerveau ne contient pas de récepteurs de la douleur, une céphalée n'est présente que lorsque la tumeur infiltre les méninges. La présence de symptômes pousse généralement à un examen neurologique détaillé, qui utilise des techniques comme la tomodesitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Pathologie et génétique

La classification OMS des tumeurs du système nerveux contient plus de 50 entités clinico-pathologiques avec une grande variation du comportement biologique, de la réponse au traitement et de l'issue clinique [4]. Les plus fréquentes sont présentées dans

le Tableau 5.16. De toutes les tumeurs intracrâniennes, environ 60 % sont d'origine neuroépithéliale (gliomes), 28 % sont dérivées de la dure-mère (méningiomes) et 7,5 % sont situées dans les nerfs crâniens et spinaux. Les lymphomes et les tumeurs germinales représentent respectivement 4 % et 1 %.

Tumeurs astrocytaires

Les tumeurs d'origine astrocytaire constituent la plus grande partie des gliomes. Elles varient beaucoup par leur morphologie, leur profil génétique et leur comportement clinique.

L'astrocytome pilocyttaire (OMS grade I) est la néoplasie du SNC la plus fréquente chez l'enfant et elle se trouve principalement dans le cervelet et les structures médianes, y compris la bandelette optique, le tronc cérébral et la moelle épinière. Il infiltre les structures cérébrales adjacentes, mais sa croissance est lente et son pronostic est habituellement bon avec des taux de survie à cinq ans dépassant 85 % (OMS grade I). Certains astrocytomes pilocytaires surviennent dans le cadre de la neurofibromatose de type 1 (NF1), en particulier ceux du nerf optique (gliome optique). D'autres astrocytomes se développent habituellement dans les hémisphères cérébraux de l'adulte et infiltrent de manière diffuse les structures cérébrales adjacentes.

Les astrocytomes diffus de bas grade (OMS grade II) touchent l'adulte jeune et ont une croissance lente. Cependant, ils infiltrent le cerveau de manière diffuse et donc ne peuvent être complètement réséqués par chirurgie. Sur le plan morphologique, les cellules tumorales ressemblent à des astrocytes différenciés. Des mutations de *p53* sont observées dans deux tiers des cas et sont considérées comme survenant précocement. Le taux de survie à cinq ans dépasse 60 %.

Les astrocytomes anaplasiques (OMS grade III) se développent souvent à partir d'astrocytomes de bas grade, leur croissance est relativement rapide et ils progressent classiquement vers un glioblastome en deux à trois ans, s'accompagnant d'altérations génétiques, y compris la perte d'hétérozygotie (PH) sur le chromosome 19.

Glioblastomes (OMS grade IV)

Il s'agit de la tumeur la plus fréquente et la

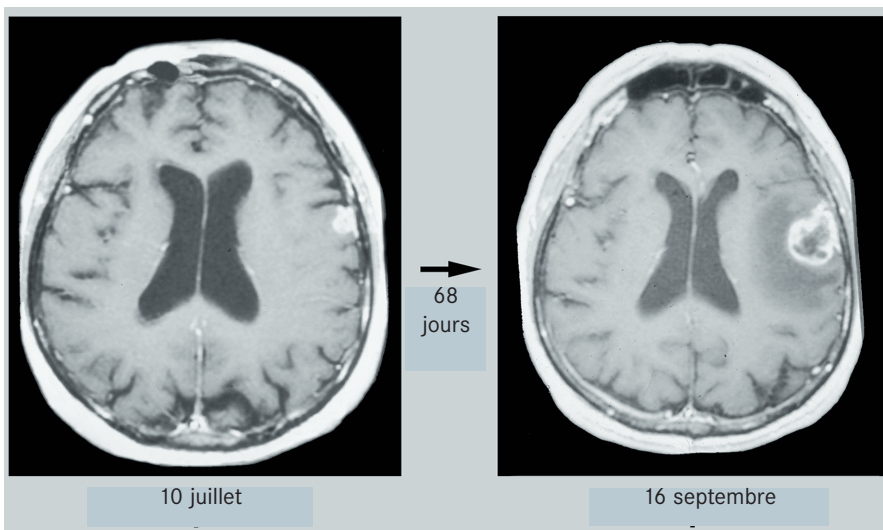


Fig. 5.151 IRM d'un glioblastome primitif chez un patient de 79 ans. Une petite lésion corticale s'est rapidement développée en un glioblastome complet avec œdème péri-focal et nécrose centrale.

plus maligne du système nerveux. Les glioblastomes secondaires se développent par progression maligne d'un astrocytome de bas grade et anaplasique et ils sont caractérisés par des mutations de *p53* et une perte d'hétérozygotie sur le chromosome 10q. Les glioblastomes primitifs sont plus fréquents (plus de 80% des cas) et se développent rapidement chez le sujet âgé (âge moyen 55 ans) avec un antécédent clin-

ique inférieur à trois mois. Leur profil génétique inclut une amplification et une surexpression du gène du récepteur EGF, de mutations *PTEN*, de délétions de *p16^{INK4A}* et de perte du chromosome 10. Les deux types de glioblastomes infiltrent le cerveau de manière diffuse, y compris l'hémisphère opposé, et présentent une forte cellularité et de grandes zones de nécrose malgré une prolifération vasculaire excessive.

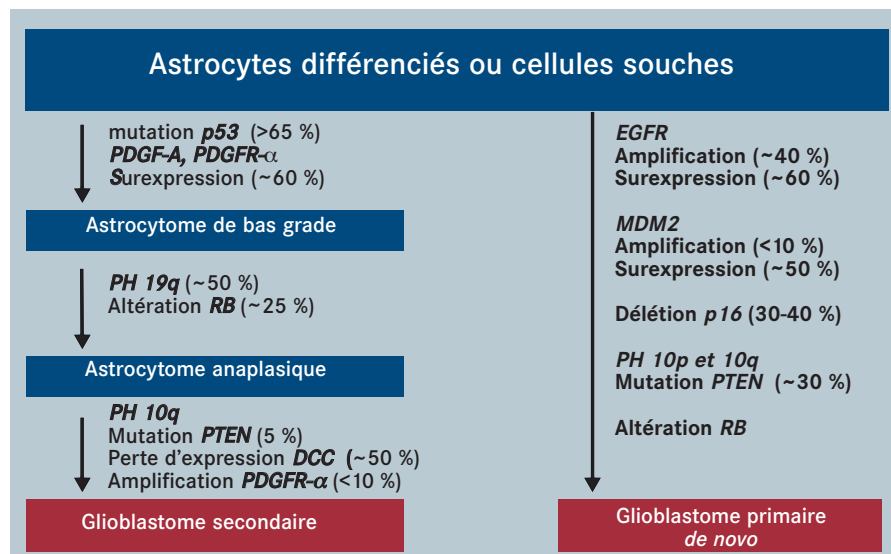


Fig 5.152 Voies génétiques de l'évolution des glioblastomes primitifs et secondaires.

Syndrome	Gène	Chromosome	Système nerveux	Peau	Autres tissus
Neurofibromatose 1	<i>NF1</i>	17q11	Neurofibromes, MPNST, gliomes du nerf optique, astrocytomes	Taches café-au-lait, lentignes axillaires	Hamartomes de l'iris, lésions osseuse, phaeochromocytome, leucémie
Neurofibromatose 2	<i>NF2</i>	22q12	Schwannomes vestibulaires bilatéraux, schwannomes périphériques, méningiomes, méningioangiomatose, épendymome spinal, astrocytomes, micro-hamartomes, calcifications	-	Opacités de la capsule postérieure, hamartome rétinien
von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	3p25	Hémangioblastomes	-	Hémangioblastomes rétiens, carcinome des cellules rénales
Sclérose tubéreuse	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9q34 16p13	Astrocytome subépendymal à cellules géantes, tubers corticaux	Angiofibrome cutané ("adénome sébacé"), peau de chagrin, fibromes sous-unguéaux	Rhabdomyomes cardiaques, polypes adénomateux du duodénum et de l'intestin grêle, kystes pulmonaires et rénaux, lymphangioliomyomatose, angiomyolipome rénal
Li et Fraumeni	<i>p53</i>	17p13	Astrocytomes, glioblastomes, médulloblastomes	-	Carcinome du sein, sarcomes des os et des tissus mous, carcinome corticosurrénal, leucémie
Cowden	<i>PTEN</i> (<i>MMAC1</i>)	10q23	Gangliocytome dysplasique du cervelet (L'hermitte-Duclos), mégalencéphalie	Trichilemmomes multiples, fibromes	Polypes hamartomateux du côlon, néoplasmes thyroïdiens, carcinome du sein
Turcot	<i>APC</i> <i>hMLH1</i> <i>hPSM2</i>	5q21	Médulloblastome	-	Cancer colorectal
		3p21 7p22	Glioblastome	Taches café-au-lait	Cancer colorectal
Naevomatose basocellulaire (Gorlin)	<i>PTCH</i>	9q31	Médulloblastome	Plurikératose palmo-plantaire	Kystes des maxillaires, fibromes ovariens, anomalies osseuses

Tableau 5.17 Principaux syndromes tumoraux familiaux impliquant le système nerveux.

Oligodendrogliomes

Ces néoplasmes se développent à partir de cellules oligodendrogiales produisant de la myéline ou à partir de leurs précurseurs. On les trouve classiquement dans les hémisphères cérébraux des adultes, souvent dans le noyau lenticulaire. Sur le plan histologique, elles sont isomorphes, avec un schéma classique en nid d'abeille et des vaisseaux tumoraux délicats (aspect en grillage). Les oligodendrogliomes anaplasiques (OMS grade III) présentent des caractéristiques d'anaplasie et une forte activité mitotique, et leur pronostic est moins bon. Les caractéristiques génétiques des oligodendrogliomes sont la perte d'hétérozygotie sur les chromosomes 1p et 19q. Les oligodendrogliomes qui portent ces altérations gé-

tiques présentent une sensibilité remarquable à la chimiothérapie.

Ependymomes

Ces gliomes se développent à partir de l'épithélium épendymaire des ventricules cérébraux et du canal épendymaire. Ils touchent de préférence l'enfant et le jeune adulte et ont habituellement un emplacement intraventriculaire ou spinal. Sur le plan histologique, ils sont cellulaires, avec des rosettes périvasculaires typiques. Les épendymomes spinaux sont associés à une fréquence importante de mutations dans le gène de la neurofibromatose *NF2*.

Tumeurs glioneuronales

Ce groupe de tumeurs cérébrales, moins fréquent, est lié à un pronostic généralement favorable. Certaines se manifestent de préférence chez l'enfant (astrocytome

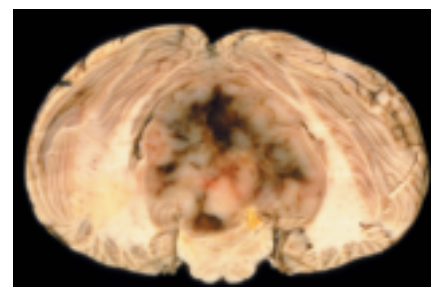


Fig 5.153 Image macroscopique d'un médulloblastome du vermis cérébral, comprimant le tronc

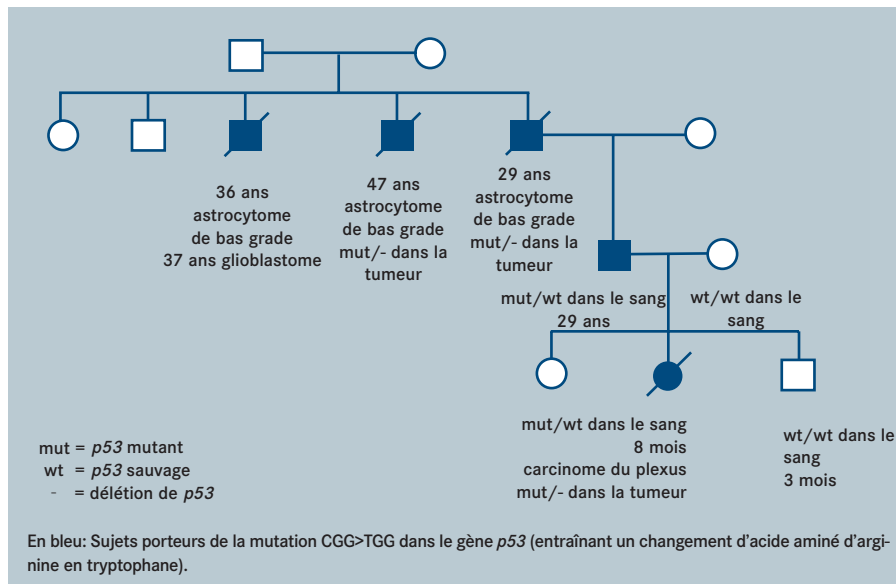


Fig. 5.154 Famille atteinte du syndrome de Li-Fraumeni, causé par une mutation germinale du codon 248 du gène suppresseur de tumeur *p53*. Dans les échantillons sanguins de membres de la famille touchée, on détecte une mutation sur un allèle. Dans les tumeurs, le second allèle est habituellement détruit. Cette famille présente un groupement remarquable de tumeurs cérébrales.

desmoplastique de l'enfant/gangliogliome, tumeur neuro-épithéliale dysembryoplasique), d'autres de préférence chez l'adolescent et l'adulte (gangliocytome, gangliogliome, neurocytome central). Ils surviennent souvent après un antécédent déjà ancien de crises d'épilepsie.

Tumeurs embryonnaires

Ces néoplasmes sont dérivés de cellules précurseurs embryonnaires ou fœtales, ils se manifestent typiquement chez l'enfant et sont souvent fortement malins, mais ils répondent souvent à la radiothérapie ou à la chimiothérapie. Dans le système nerveux central, les médulloblastomes cérébelleux sont les plus courants. L'âge pic est situé entre 3 et 6 ans ; 20 % seulement des cas touchent l'adulte. Ils surviennent parfois dans le contexte de syndromes de cancer héréditaires, y compris le syndrome de

Turcot (en association avec le cancer du côlon héréditaire polyposique) et la naevomatose baso-cellulaire (associée à des mutations de lignée germinale de *PTCH*). Les neuroblastomes proviennent de cellules neuro-ectodermiques ciblées pour la médullosurrénale et le système nerveux central, qui sont les principaux sites tumoraux. Ils se manifestent sous la forme d'une masse abdominale presque exclusivement chez l'enfant de moins de 10 ans, avec une incidence maximale entre 1 et 4 ans. Les tumeurs chez le sujet très jeune et les tumeurs extérieures à la médullosurrénale ont un meilleur pronostic, et certaines lésions régressent spontanément. L'amplification du gène *N-MYC* indique un mauvais pronostic.

Tumeurs des nerfs périphériques

La plupart de ces tumeurs se développent à partir de cellules de Schwann produisant de

la myéline; on les nomme neurinomes ou schwannomes. Les schwannomes acoustiques bilatéraux constituent le diagnostic de la neurofibromatose héréditaire type 2. Ils sont bénins (OMS grade I) et récidivent rarement après résection chirurgicale. Les neurofibromes et les tumeurs de la gaine des nerfs périphériques sont des manifestations classiques du syndrome de neurofibromatose de type 1.

Méningiomes

Ces néoplasmes de croissance lente, habituellement bénins, se développent à partir de cellules arachnoïdiennes des méninges. Ils touchent de préférence la femme, particulièrement ceux qui affectent la colonne vertébrale. Les méningiomes n'infiltrant pas le cerveau mais peuvent provoquer des symptômes de pression intracrânienne par compression des structures cérébrales adjacentes (OMS grade I). Les sites préférentiels sont les hémisphères cérébraux. Les méningiomes peuvent souvent être guéris par résection chirurgicale. Les méningiomes malins sont beaucoup moins fréquents ; ils peuvent infiltrer le cerveau et récidivent souvent localement.

Perspectives

Bien qu'elles ne soient pas très fréquentes, les tumeurs du cerveau contribuent beaucoup à la morbidité. Elles touchent souvent l'enfant et ont dans l'ensemble un mauvais pronostic. En raison d'une résistance marquée à la radiothérapie et à la chimiothérapie, le pronostic est mauvais pour les patients atteints de glioblastomes. La majorité des patients décèdent au bout de 9 à 12 mois et moins de 3 % d'entre eux survivent plus de trois ans. De nombreuses altérations génétiques impliquées dans le développement de tumeurs des tissus nerveux ont été identifiées et peuvent orienter vers de nouvelles approches thérapeutiques, y compris la thérapie génique.

REFERENCES

1. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P (2002) Tumors of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL eds, *Greenfield's Neuropathology, Seventh Edition*, London, Arnold.
2. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P (2001) *Globocan*

2000. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.

3. Preston-Martin S, Mack WJ (1996) Neoplasms of the nervous system. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, pp. 1231-1281. New

York, Oxford University Press.

4. Kleihues P and Cavenee WK (2000) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, IARC Press.